

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-021558

(43)Date of publication of application : 26.01.2001

(51)Int.Cl.

G01N 33/53  
C12M 1/00  
C12N 15/09  
G01N 1/10  
G01N 31/22  
G01N 33/566

(21)Application number : 2000-126767

(71)Applicant : AGILENT TECHNOLOG INC

(22)Date of filing : 27.04.2000

(72)Inventor : PETER G WEBB  
MICHAEL P KAREN  
KYLE J SHUREIFAA  
HERBERT F CATTEL  
RICHARD P TERA

(30)Priority

Priority number : 99 302898  
99 359527

Priority date : 30.04.1999  
22.07.1999

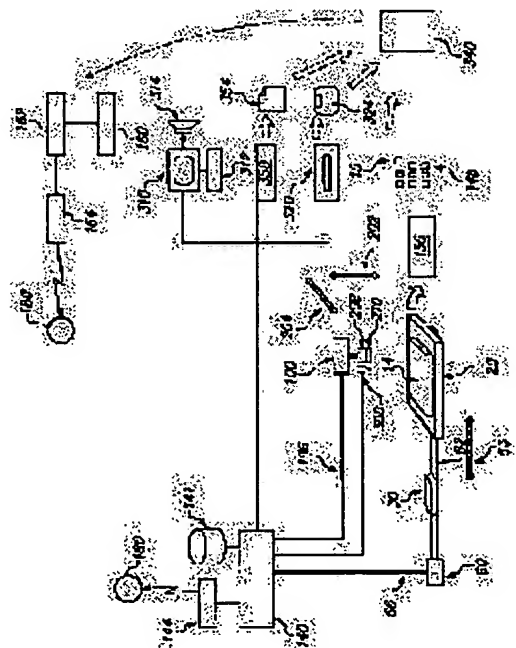
Priority country : US  
US

## (54) PREPARATION OF POLYNUCLEOTIDE ARRAY

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To prepare a polynucleotide array on a substrate by comparing an actual pattern with a target pattern of a spot including the polynucleotide.

**SOLUTION:** The target pattern is allowed to take a sufficient time so that a spot deposited by a system, or a target pattern or a desired pattern is dried and formed into an actual dry spot pattern. After that, the actual pattern is observed. That is to say, at least one characteristic (presence of a dry spot in a specified position) out of the actual patterns is, e.g. decided by obtaining the substrate image with the practical dry spot. The actual pattern and the target pattern are thus compared. The decided characteristics of the actual pattern are compared with the characteristics of the corresponding target pattern. It is compared that (for example, the actual presence/absence of the dry spot in a specified position is compared with the target position).



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP I are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

## CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] Are the approach of manufacturing a polynucleotide array on a substrate, operate (a) polynucleotide deposition system, carry out the deposit of the array of the fluid globule which contains a polynucleotide on said substrate, and if it dries The step which offers the target pattern of the spot containing a polynucleotide, (b) The step make go through sufficient time amount for the globule which carried out the deposit to dry, and it is made for the desiccation spot of a actual pattern to produce by said system, (c) -- the step which observes said actual pattern, and (d) -- the approach containing the step which compares said actual pattern with said target pattern of the spot containing a polynucleotide.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIP I are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] About an array (arrays), this invention is divided and relates to polynucleotide arrays, such as a DNA array which is useful in a diagnosis, screening, gene expression analysis, and other applications.

[0002]

[Description of the Prior Art] By the way, polynucleotide arrays (a DNA array or RNA array) have known, for example, are used as a tool for a diagnosis or screening. The field (called a spot or a feature) which consists of a polynucleotide of a usually different sequence (sequence) arranged so that predetermined structure may be made on a substrate is included in such an array. When such an array is exposed to a certain sample, it shows a certain observed joint pattern. This joint pattern can be detected by the label (it being (like a fluorescence compound)) which suits all the polynucleotide targets for example, in a sample (for example, DNA) performing label attachment (labeling), and observing the fluorescence pattern in an array to accuracy. When the polynucleotide from which a sequence differs assumes that it is what carried out the deposit correctly according to predetermined structure, the joint pattern observed will express existence of one or more polynucleotide components and/or concentration of a sample.

[0003] What (fabricate) is manufactured using the deposition (deposition, deposition) of the biopolymer acquired beforehand, using a living body Uchihara location synthesis method (in situ synthesis method) is possible for a biopolymer array. The approach for compounding the polynucleotide (dividing DNA) of a publication to the reference quoted by the approach for compounding the peptide array of a publication to U.S. Pat. No. 5,449,754 and the list by WO 98/No. 41,531 and them is included in a living body Uchihara location synthesis method. Such a living body Uchihara location synthesis method is the substrate front face ( ) which carried out the deposit of the globule of a protection monomer on the position on the (a) substrate, and was activated appropriately fundamentally. Or protection discharge of the monomer by which was combined with the protection discharge monomer which carried out the deposit beforehand, and the (link); (b) deposit was carried out is carried out. then, the thing which it enables it to react with the protection monomer by which the deposit was carried out, and is done for the deposit of another monomer for; (c) association — since — it is possible to regard it as the repeat (iteration) of the sequence (sequence) which carries out the deposit of the becoming globule. Since it enables it to have the biopolymer sequence of the request from which the field where the completed arrays differ differs, the deposit of the monomer which is different among [ any ] one repeat to the field to which it differs on a substrate can be carried out. One or more additional medium steps, such as an oxidation step and a washing step, may be needed for every repeat. Fundamentally, these deposition approaches include carrying out the deposit of the biopolymer to the position on the substrate activated proper so that a biopolymer can be made to connect. By making the field to which substrates differ carry out the deposit of the biopolymer from which a sequence differs, it is possible to obtain the completed array. It is also possible to use washing or other additional steps.

[0004] In a polynucleotide, division, all oligomer, or the deposition technical field of DNA like cDNA, known typical technique is filling up one, more globule dispensers, or the open capillary tubes of a pin, such as a head, with a little DNA solution, and contacting a pin or a capillary tube on a substrate front face. Such technique is indicated by U.S. Pat. No. 5,807,522. If a fluid contacts a front face, it will transfer to some fluids. A pin or a capillary tube must be washed before taking up DNA of the next type for carrying out a spot (spot) on an array. This process is repeated about the sequence from which many differ, and a desired array is manufactured eventually. Or it is possible to fill up the globule dispenser of the gestalt of an ink jet head with DNA, and to inject to a substrate again. such

a technique -- the PCT disclosure official report WO 95/No. 25,116 and WO 98/No. 41,531 -- and -- in addition, there is a publication. This approach has the advantage of non-contact deposition (non-contact deposition). Pipet type positive displacement pumps (pipetting and positive displacement pumps), such as Biodot equipment (Biodot equipment) (available from Bio-Dot inc. of U.S. California Irvine), are contained in the approach of further others.

[0005] In an array fabrication, although the amounts of DNA available to an array are very few, they are usually expensive. The amounts of a sample available in a test are also usually very few, therefore it is desirable to test the same sample simultaneously to the probe with which a large number on an array differ. A large number of these conditions are very small, and they need the activity of the array equipped with the spot with dense spacing. In such an array, it becomes important that a spot exists actually, to be arranged at accuracy so that a desired pattern may be made, that it is right size, and that coating of the DNA is carried out to homogeneity into a spot.

[0006] Next, it is useful that an array can be manufactured so that a spot error can be detected easily. Furthermore, when an error exists, in a certain mode, it is useful for quantification of an error to be possible (as [ enable / for example, / it / it / to compensate an error, while using an array ]). Furthermore, it is clear following the deposit of a globule, and it is still more useful if the detection and/or the quantification of an error which may be produced are possible.

[0007]

[Means for Solving the Problem] This invention understands that a spot location error or other spot errors may arise according to many factors. For example, the globule dispenser location to a substrate expected may displace slightly because of a manufacturing tolerance (manufacturing tolerances) or an oscillation during globule distribution. Moreover, the globule of the average which one or more dispensers produce malfunction at a certain stage in the life time, and distribute shifts and is small, or it is no longer distributed at all. Furthermore, in this invention, even if a globule carries out a deposit to a target location correctly, before getting dry thoroughly, probably it is also fully understood an oscillation and that it may move from a target location for fluctuation of the hydrophobicity on \*\* and the front face of a substrate and other factors. Therefore, by the approach of evaluating the globule location just behind a deposit, the actual last location of the dry spot may be undetectable. Furthermore, in this invention, it is also fully recognized that it may be said that an operator cannot provide with the gestalt of the solution of which a polynucleotide (especially DNA) is required. Moreover, probably, another analysis step is needed, in order that the technique occasionally may not die well and may usually check a success, since it is various when a polynucleotide is made by magnification reactions (the well-known PCR amplifying method etc.). An activity of only the approach of observing the location of the globule just behind a deposit will not acquire such an operator or the indication of failure for a reaction simple.

[0009] Therefore, this invention offers the approach of manufacturing a polynucleotide array on a substrate. In this approach, if it dries, in order to offer the desiccation spot of the polynucleotide content which makes a certain target pattern, it includes carrying out the deposit of the fluid globule containing the polynucleotide of a certain array on a substrate. The device or equipment of arbitration which can be used in order to carry out the deposit of the globule to one array is able to use as a deposition system for attaining this object. Therefore, a target pattern is the target pattern or a desired pattern. Sufficient time amount is made to pass so that the globule by which the deposit was carried out may dry and the actual dry spot pattern may be produced by the system. Then, a actual pattern is observed. namely, at least one actual properties (existence of the desiccation spot in a specific location etc.) of a pattern -- for example, it is determined by acquiring the image of a substrate equipped with the dry actual spot. The comparison of a actual pattern and a target pattern is performed. What the property that the actual pattern was determined is compared with the property of a corresponding target pattern for by this (for example, the actual existence of the desiccation spot in a specific location is compared with a target location) is referred to. The signal which displays a comparison result may be generated. It can divide to a

target pattern and a actual pattern, and the target location of the spot containing a desiccation spot location or a dimension, and a polynucleotide possible including a target location and a dimension and actual from an image to a pattern comparison or the comparison with a dimension can be included in them.

[0010] Each different polynucleotide contains typically the part which has a fluid globule at least. One or more polynucleotide fluids may also contain \*\*\*\*. Existence of sufficient quantity of a salt strengthens IMEJINGU of a polynucleotide. That is, when a salt exists, discernment of the existence of the polynucleotide in a desiccation spot is easy. If a salt especially exists when a polynucleotide is DNA, the check of an error (it was said that DNA resulting from failure for an operator or a reaction is absent) of a potential polynucleotide fluid will become easy. It can also consider as six nucleotides or die length of ten pieces at least, or a polynucleotide can also be considered as 100 nucleotides or die length of 1,000 pieces at least. Also containing the backbone (backbone) of composition which can also set a polynucleotide to RNA and DNA (for example, cDNA), or is described below, and the possible thing included for a double strand polynucleotide although it becomes a single strand typically on the other hand are possible. It is possible to carry out imaging (imaging) of any one of many properties of a desiccation spot during image prehension. for example, the method of using the light or other light -- the light-scattering property of a desiccation spot -- imaging \*\*\*\* -- \*\* things are also made -- or the fluorescence property of a desiccation spot -- imaging \*\*\*\* -- things are also made.

[0011] In typical actuation, a deposition system is operated so that two or more polynucleotide arrays may be manufactured on a different substrate or the same substrate. In case 1 time or more comparison results about a certain array exceed predetermined tolerance, storing the error message relevant to the array also means this invention again. If an error message (called "error data") may only be a certain error (for example, it was said that error is in positioning of specific spot) display, it may include the display (for example, actual location of the spot which has an error in positioning) of the magnitude of an error. This error message may be used by many approaches. For example, it is possible to eliminate a related array using it. In this way, a low error rate is maintained in the array eventually supplied to an end user. It is possible to write an error message in a certain medium, and to associate the medium and array physically. In an alternative, it is only the identifier of a related array which can be supplied to an end user. This writes an error identifier in a certain medium (in alphabetic character [ human being and/or a machine ] which can be read), and operation of it is attained by associating the medium and array physically. An identifier can also be memorized in memory with a corresponding error message. In this way, it enables the user of an array to search an error message from memory later using the identifier written in the medium relevant to an array. As an addition or a thing which should become instead of, an error situation is displayed that 1 time or more comparison results about a certain array exceed predetermined tolerance further at this approach, actuation of the point of a deposition system stops automatically, and it is possible visible or to include to generate audible alarm. It becomes possible to avoid the duplicate beyond it of the array which the examination and the correction of the source of an error by the operator were attained by this, and had a nonpermissible error. It also becomes possible to correct the error of at least some types in the already manufactured array by this as an addition or a thing which should become instead of (for example, when a predetermined aeropulse cannot be injected or an injection mistake is produced, it becomes possible using another aeropulse to carry out the deposit of the globule correctly).

[0012] When the fluid distribution head is equipped with two or more globules dispenser and two or more error messages occur (the same array or a different array), it is also possible to include to evaluate whether a cause is in the still more nearly same globule dispenser in this approach. If it becomes clear by this assessment result that a cause may be in the same globule dispenser, it is possible to generate a visible operator alarm (as [ set / it / on CRT ]) or audible operator alarm (for it to be (like synthesized speech)) including the display of the globule dispenser used as a cause.

This display can be considered as the direct presentation (for example, the form of the physical location of the globule dispenser used as a cause is taken) of the globule dispenser used as a cause. An operator can confirm whether to be that the solution beforehand chosen so that it might evaluate whether the head needs exchange, using this information or might be distributed by that dispenser has an error (for example, there is possibility that a polynucleotide is absent since the concentration of a polynucleotide is considerably wrong). As an alternative, this display is possible also for considering by [ suggestive ] that it is chosen beforehand and the possibility of an error is in a solution as an indirect display so that it may be distributed by the dispenser.

[0013] When the distribution head is equipped with two or more globules dispenser and the control processor is contained in the deposition system, a control processor can order restoration of a dispenser so that a certain pattern with which it fills up with the same fluid as a part of dispenser [ at least ] may be made. For example, it is possible to fill up the same fluid with two or six for every dispenser set of the head equipped with the one-set dispenser [ two or more sets ]. In this situation, if two or more error situation occurs, a control processor compares the pattern of an error message with the restoration pattern of a dispenser. A processor can evaluate in any of an error of the fluid with which the error message contains one or more globule dispensers, and a polynucleotide a cause is based on this. For example, although an error is repeated by the processor from the same globule dispenser of a certain set filled up with the same fluid, when being judged with it being errorless from other dispensers which constitute the set, this can be interpreted as what shows that the potential error of the globule dispenser which takes the form of malfunction of a specific globule dispenser exists. When an error is repeated from all the configuration dispensers of a certain set filled up with the same fluid on the other hand, this can be interpreted as what shows that a potential error exists to a fluid (for example, the polynucleotide of expected concentration is not contained).

[0014] When what (that is, doubtful) a cause may be in the globule dispenser with same two or more globules dispenser head becomes clear by assessment of two or more error messages, changing the initial deposition pattern (for example, formulated or accessed by the control processor) from a head is included in this approach so that a doubtful globule dispenser may not be used. Nevertheless, it is possible to obtain a target array pattern by carrying out deposition before demanded by the doubtful dispenser using another dispenser in the head at any rate at the time of the same pass to the substrate to which the doubtful dispenser probably carried out the deposit of the globule, or another pass.

[0015] This invention offers still the equipment that can perform one of the arbitration of the approach of this invention. In one of the embodiments, a polynucleotide deposition system like previous statement is contained in the equipment of this invention for manufacturing the array of a polynucleotide on a substrate. A imaging system is formed in order to catch the image of a actual pattern. It is possible for the system of the arbitration which can offer the space information about the location or other properties (it is (like size)) of a globule (any of dryness or a liquid condition which are decided by whether it is wanted is to use which in this invention?) to be included in a imaging system. A processor controls a deposition system, carries out the deposit of the globule which makes an array, dries a globule, and makes a imaging system catch the image of a actual pattern after the passage of time predetermined [ for producing a actual pattern ]. A processor performs the comparison of a actual pattern and a target pattern. It is possible for the head which equips a deposition system with two or more jet with each able to distribute the globule of a fluid to a substrate to be included. If each jet is operated with the chamber equipped with the orifice, the ejector which spouts a globule from an orifice is contained in it.

[0016] A processor can be constituted so that one of the arbitration of the step which one of the arbitration of the approach of this invention needs for the remaining part of equipment may be performed. The step which a deposition system is operated [ step ] to these steps and carries out the deposit of the two or more polynucleotides array to them, The step which makes a imaging

system catch one or more images of such an array, The step which compares such an array, and a deposition system are operated. If the step which corrects the detected error, and two or more error messages arise The step which stops the following operation of a deposition system automatically, One of the arbitration of the step which generates one of the arbitration of an operator alarm with an output unit, the step which evaluates the error of the fluid containing an above-mentioned globule dispenser and an above-mentioned polynucleotide, and the step which changes an initial distribution pattern is contained.

[0017] This invention offers the kit equipped with the substrate which supports the array of a living body part (biological moieties) still like a polynucleotide. The medium which supports the error data which describe one or more errors in an array is contained in this kit. Especially a medium can be considered as a machine readable medium (the optics or the magnetic disk in which reading by the computer is possible, a tape, or other media).

[0018] It is possible to manufacture the array of other components like a nucleotide monomer (in order to manufacture a polynucleotide array, it is available in an in stew (in situ) process), or protein to arbitration using the equipment and the approach of this invention. Furthermore, the consecutiveness step (the correction by the remote user is included) of arbitration which acts on an error message and one or more error messages can be instead used with other means (it is (like the imaging means of the liquid globule which carried out the deposit)) to detect a spot location. However, it is desirable to use actual dry one or more actual dry IMEJI \*\* of a spot for this description from the reason of a publication.

[0019] This invention offers the approach of manufacturing the address possible array (addressable array) of a biopolymer probe on a substrate according to a target array pattern in after that still more nearly another mode using deposition equipment. If deposition equipment is operated according to the target actuation pattern based on the criteria actuation parameter (nominal operating parameters) of equipment, it will produce the probe which forms a target array pattern on a substrate. Inspecting whether there is any error from a reference value (nominal value) about at least one operational parameter of equipment is included in this approach. This error brings a result using the target actuation pattern which produces the difference with a target array pattern and a actual deposit array pattern. \*\* [ detection of an error / make / it / for the difference with a target array pattern and a actual array pattern to decrease by drawing a different correction actuation pattern from a target actuation pattern based on an error, and using a correction actuation pattern ] For example, this approach can be applied, when [ on the same substrate ] a fewer feature (an a large number array and a single array at any rate) is all influenced according to the specific difference between a target array pattern and a actual deposit array pattern.

[0020] It is also possible to include to operate deposition equipment according to the corrected actuation pattern in this approach. Furthermore, even other various chemical parts (chemical moieties) containing a biopolymer various type or a peptide, and a polynucleotide like DNA or RNA can be used for this invention in order to carry out the deposit of these. Therefore, various additional embodiments of this invention can be explained by transposing a biopolymer probe given in this description to a chemical part. A target actuation pattern can be first saved in the memory of deposition equipment, and can also save the corrected actuation pattern in memory by arbitration (for example, after the derivation or under derivation). In one of the specific configurations, in case a globule is distributed from the distribution head (dispensing head) which distributes the fluid globule containing a probe or a probe precursor (for example, monomer), and a head, at least one side of a distribution head and a substrate is moved to deposition equipment to another side, and the migration system (transport system) by which an array is manufactured is contained in it. In this case, actuation of a migration system is controlled by the actuation pattern. Preservation of the corrected actuation pattern can be carried out before operating distribution apparatus. It is possible to draw a correction actuation pattern as an alternative based on a detection error by correcting the instruction to at least one deposition equipment component based on a target actuation pattern



at the time of the deposition of the probe which manufactures an array. For example, although the instruction based on a target actuation pattern can be sent to the above-mentioned distribution head, the instruction is corrected based on the detected error, before driving a head actually in a certain way. With this configuration therefore, a correction actuation pattern is drawn working [ equipment ].

[0021] It is possible to choose at least one operational parameter from the parameter of one or more arbitration which will affect the actual array pattern which carried out the deposit. For example, the location of the component of everything [ parameter / such ] but a distribution head or distribution apparatus, The accuracy of the encoder used in order to detect the location of a distribution head or a substrate, A migration system answers a command (for example, deflection of the actual migration from a corresponding criteria migration shaft (nominal axis of movement)). The location of the location of a certain nozzle in the accuracy of the capacity to which a substrate or a head is moved to an expected location, or the distribution head of two or more nozzles is included. The orientation to other components of one component is included in the linearity location and the list in "the location (position)", and please care about the point that it is possible to consider as absolute magnitude or a relative amount (for example, location [ on the head of one distribution jet in a head or as opposed to jet or a substrate ]). Therefore, the orientation (in the case of an aeropulse, it corresponds to the orbit of an aeropulse) of a dispenser is included in the location. It is also possible to be also able to inspect a parameter directly (for example, thing for which migration of a migration system or a nozzle is inspected), and to inspect indirectly (for example, thing which the actual result called at the last deposition of equipment is inspected, and is compared with a potential result). it is also possible to be also able to carry out such an inspection during the fabrication of a predetermined array, or to gain from equipment from the last deposition between the last deposition [ say / for example, test deposition (called a "test print") or the last array deposition (the last array deposition etc.) ] or.

[0022] When according to other modes of the approach of this invention a target actuation pattern is memorized by the memory of deposition equipment and the error from a reference value exists in at least one operational parameter, a correction actuation pattern will be drawn from a target actuation pattern, and the difference between a target array pattern and a actual array pattern will decrease by using a correction actuation pattern.

[0023] This invention also offers the equipment which can be made into the thing of the type explained about said one of approaches in one or more modes. The sensor for detecting at least one operational parameter to the error from the reference value which will use the target actuation pattern which produces the difference with the array pattern by which the deposit was actually carried out to the target array pattern as one mode is contained in such equipment. This equipment is equipped also with the processor which will draw a different correction actuation pattern from a target actuation pattern based on that error if an error is detected by the sensor device, and when this is used for this correction actuation pattern, the difference with a target array pattern and a actual array pattern decreases.

[0024] Since equipment saves a target actuation pattern, it can be equipped with the accessible memory by the processor again. And if an error is not detected in a processor, equipment is operated according to a target actuation pattern. A processor can also save a correction actuation pattern in memory further at arbitration. Or a processor can draw a correction actuation pattern again all over the deposition of the probe which manufactures an array by adding correction to the instruction to at least one equipment component based on a target actuation pattern as mentioned above based on the detected error. Equipment can be further equipped with the distribution head and migration system which are controlled by the processor like previous statement. Various parameters are the places of previous statement too.

[0025] Equipment is equipped with the memory for memorizing the target actuation pattern based on the criteria actuation parameter of equipment which produces a probe so that a target array



pattern may be made on a substrate in other modes. This mode of equipment receives the error message of a type as stated above, and is equipped also with the processor which draws a correction actuation pattern.

[0026] This invention offers still the computer program product that can be used for one as stated above or more device type. When loaded to a computer by the computer program product, a processor is ordered and the computer-readable storage with which the computer program which performs an above-mentioned step is memorized is included by it.

[0027] According to the approach of this invention, equipment, and the kit, any one or many effective advantages may be offered more. For example, if an error (a spot did not carry out a deposit or it was called the error of a spot location) is found, a deposition system can rework an array into a fabrication process (for example, thing for which another jet for carrying out the deposit of the spot is used for the location in which the error of the form of a non-spot was found).

Moreover, in a request, when an array error(it was called the spot-location-error or the concentration-error of a polynucleotide )-follows and is produced, this error can fully be identified with the approach and equipment of this invention, so that that existence can be compensated during the fabrication of an array, or an activity. the polynucleotide content solutions (buffer solution etc.) also containing a salt -- a polynucleotide -- completely -- or it divides from the solution which hardly exists, and is distinguished easily, and assessment of existence of an error and a type is helped further. An array can also be manufactured so that it may become a actual array pattern near a target array pattern. Furthermore, this invention is comparatively reliable and does not require superfluous cost.

[0028]

[Embodiment of the Invention] In this description, unless an opposite intention is shown, the following vocabulary shall express the displayed property. A "biopolymer" is a polymer including one or the repeat unit of more molds. A biopolymer is found out in a biology system, and including especially a peptide or a polynucleotide, such a compound consists of amino acid, a nucleotide analog, or non-nucleotides, or contains these. The nucleic acid replaced by the synthetic base which can be participated in the hydrogen bond interaction of a Watson-Crick mold by the polynucleotide with which the conventional backbone was replaced by un-occurring spontaneously or synthetic backbone and one, or more usual bases is contained in this. A polynucleotide includes a single strand or two or more chain structure, and one or more chains cannot be, if alignment may be able to be taken thoroughly mutually. The "nucleotide" expresses the subunit of a nucleic acid and includes the analog (analog) of such a subunit in a phosphate radical, 5 carbon sugar and a nitrogen-containing base, and a list. the functional analog (a composite thing and the thing of spontaneous generation -- any) of a subunit which can carry out a hybrid fabrication with a spontaneous generation polynucleotide is contained in such an analog with two spontaneous generation polynucleotides and the similar way of sequence specification in the form (it is (like a polynucleotide)) of a polymer. For example, the subunit of PNA of a publication and other polynucleotides is contained in U.S. Pat. No. 5,948,902 and the reference (the all are used in this description by reference) quoted regardless of the source there at these. That is, a "biopolymer" includes DNA (cDNA is included), RNA, and an oligonucleotide. Generally an "oligonucleotide" expresses the nucleotide multimer (multimer) whose die length is about 10-100 nucleotides, and, on the other hand, a "polynucleotide" includes the nucleotide multimer which has the nucleotide of the number of arbitration. A "biotechnology monomer" expresses the single unit which combines with other same or biotechnology monomers, and can manufacture a biopolymer (for example, the single amino acid or nucleotide which has two joint radicals which may have the protective group which can remove the one side or both). A biotechnology monomer fluid or a biopolymer fluid expresses the liquid (typically solution) containing a biotechnology monomer or a biopolymer, respectively. "An array (array)" includes a configuration-dimensional [ which is the discontinuous field which has a specific biopolymer part (moieties) (for example, a different polynucleotide sequence) / 1 ], or two-

dimensional [ one of ], unless an opposite intention is shown. this description whole -- leading -- the "upper part" and a "lower part" -- and -- " -- the -- " -- \*\* -- it is also recognized that the said language is used in relation to the specific orientation of the equipment about gravity -- I will come out. However, it will be understood about gravity that equipment or any other one orientation of the component of operation is also possible. in this description, that the "globule" distributed from an aeropulse means only merely expresses each little fluid (less than 1,000 pl of \*\*\*\* [ Mostly ]) distributed by the single pulse (it corresponds to single starting of an ejector) of an aeropulse -- \*\*\*\* -- it does not pass and this vocabulary does not require the configuration of either specification of the little fluid of this each. If the desiccation spot on the substrate produced by drying the globule distributed depending on the context may be expressed when a "spot" is used, the humid spot on the substrate produced from the distributed globule which has not been dried yet may be expressed. Since a liquid is expressed with this description, a "fluid" is used. It is from the item of others [ item / one ] that it is "remoteness" in the building where they differ at least, and it means that at least 1 mile, at least 10 miles, or at least 100 miles can be left.

[0029] Hereafter, this invention is explained about an accompanying drawing. In order to make an understanding easy, the same possible reference figure is used for directing the same common element to a drawing.

[0030] First, if drawing 1 - drawing 3 are referred to, this invention will manufacture many same arrays 12 (only the part is shown in drawing 1 ) over all the front faces of the single substrate 14 typically. However, the array 12 manufactured on a given substrate does not need to be the same, and the some or all may be different. Each array of an array 12 includes many spots or fields 16 on side front 11a of a substrate 14. The typical array 12 may include the field of 100-100,000. If all the fields may differ, the part or all may be the same. Each field supports the predetermined polynucleotide or the predetermined polynucleotide mixture which has a specific array. Although this outline is illustrated by drawing 3 , the field 16 is shown here as what supports a different polynucleotide array.

[0031] This equipment will be equipped with the substrate station 20 which can equip with a substrate 14 if drawing 4 is referred to. In drawing 4 , the substrate with which it is equipped is identified as substrate 14a, and, on the other hand, a substrate [ finishing / wearing / already ] is identified as substrate 14b at the substrate station 20 (as for these, both are comprehensively identified as a substrate 14, and substrate 14b is cut like the after-mentioned). Since a substrate 14 is glass in many cases, since this is held without putting a not much high pressure on a substrate 14, the substrate station 20 can be equipped with the vacuum chuck connected to the suitable source of a vacuum (not shown). From the substrate station 20, the loading station 30 (load station) opens spacing, and is arranged. The loading station 30 can be considered as the structure of arbitration equipped with the field which can hold a different little fluid for loading a head 210. For example, the loading station 30 can be used as the glass front face which has the separate hydrophobic field and the hydrophilic field for holding a different globule in a hydrophilic field. It is also possible to use a flexible microtiter plate (microtitre plate) as an alternative. In drawing, the small notch 32 for assisting holding many individual globules of a biopolymer fluid on the front face is formed in the upper part front face of the loading station 30. At least, equally (it is also possible to exceed it) to the number of the stockrooms of the printer head 210, spacing is opened and the number of other fields for holding the globule of a notch 32 or each fluid is arranged so that the orifice 214 and alignment of a head 210 can be taken.

[0032] The distribution head 210 is held by the head retainer 208 (head retainer). By the positioning system (positioning system), a head 210 can be arranged so that the direction of either the loading station 30 or the substrate station 20 may be turned to. The carriage 62 connected to each of the above-mentioned station, the transporter 60 controlled by the processor 140 through a line 66, and the 2nd transporter 100 controlled by the processor 104 through a line 106 are contained in a positioning system. By moving a transporter 60 and carriage 62 in the direction of an arrow head 63,

it is used in order to perform one 1 shaft positioning of the stations 20 and 30 which face the distribution head 210, and on the other hand, in a perpendicular direction 202 or a direction 204, a transporter 100 is used in order to offer biaxial adjustment of the location of a head 210. Furthermore, once it becomes the arrangement which the substrate station 20 and a head 210 face, the arrangement will be used, the substrate 14 with which it was equipped will be crossed typically, and the scan of a head 208 will be performed for every scanning line (it is also possible to use other scan configurations). However, it is possible both transporters 60 and 100 equipped with suitable structure and to carry out a certain required positioning (for the above-mentioned scan to be included) of the head [ as opposed to / are, crawl, use a gap or one side and / either of the stations ] 210. Therefore, in this application document, when indicated as "positioning" to components (either of the stations 20 and 30 etc.) with some another components (head 210 etc.), of course, it will be understood by moving one of components, or both combination that it is possible to attain required migration.

[0033] The head retainer 208, therefore a head 210 can be connected with the source of a purging fluid (source of purging) (not shown), and the suiting source of control pressure. Furthermore, it is possible to prepare a purging station and a cleaning station and to clean both the inside of a head 210 and an outside. A head 210 can be considered as the type generally used for the ink jet type printer, for example, can equip with the ejector of arrangement 300 the location which faces the orifice which corresponds to parallel each of two trains in six chambers for holding a polynucleotide solution currently connected to 150 globule distribution orifices and 300 orifices, and chambers. Each ejector takes the gestalt of the electrical resistor which acts on the bottom of control of a processor 140 as a heating element (instead, it is also possible to use a piezoelectric device). Each orifice equipped with a part of connected ejector and chamber limits the range of a corresponding aeropulse. Therefore, in this configuration, 300 aeropulses exist, but, of course, what is also made to fluctuate the aeropulse of a head 210 according to a request (it is an aeropulse at least 10 or at least 100) is possible. In this case, it is distributed by impressing a single electric pulse to an ejector from the orifice to which a globule corresponds. Generally in the above-mentioned configuration, about 20 orifice (many of orifices are not used but it is closed by GRU) of each group who consists of six ink reservoirs (reservoirs) distributes the same fluid. Some components of a head 210 can be converted from the components of the thermal ink jet print head of marketing available from Hewlett-Packard Co. as part number HP51645A.

[0034] In an ink jet printing technique, the amount of fluids injected in the single starting event of an aeropulse as everyone knows is controllable by changing one or more of some the parameters which divide and contain the size of the diameter of an orifice, orifice length (thickness of the orifice member in an orifice), and an adhesion room, and the size of a heating element. Generally the amount of fluids injected in a single starting event is usually within the limits of \*\* and about 1.0 to 250 pL mostly about 0.5 to 500 pL about 0.1 to 1,000 pL. About 1 m/s is exceeded, about 10 m/s is usually exceeded, and the general rate by which a fluid is injected from a chamber can also be made about 20 or more m/s thing speed. Probably, it will be clear that the actual adhesion (deposition) location of an ingredient turns into a location which can be predicted about not a location but a given distance and the rate at the time of starting in the lines of sight about an orifice, when an orifice is moving to a receptacle front face at the time of starting of an ejector.

[0035] Spot size may have the width of face (namely, the case of a circular spot path) of the range from the minimum value which is about 10 micrometers to the maximum which is about 1.0cm. When it is the embodiment in which it asks for size with very small spot size or the description, it is possible to carry out the deposit of the ingredient according to this invention so that the width of face may usually make mostly about 5.0 micrometers - 500 micrometers of \*\* and the small spots which have the width of face within the limits of about 10 micrometers - 200 micrometers about 1.0 micrometers - 1.0mm.

[0035] A deposit globule dries to this equipment and it is further equipped with the inspection

station which has a imaging system containing the camera 300 which catches one or more images of the substrate 14 on the substrate station 20 with which the spot was manufactured. Although the camera 300 is attached so that it may move with the head retainer 208 (therefore, head 300) in order to make easy prehension of an image covering the substrate whole [ 14 ], in a request, it is also possible to attach the suiting camera 300 in a fixed position. However, since to acquire the image of high resolution from a camera 300 is needed and a common substrate can be made into about 12"x12", probably a camera 300 is unable to produce simultaneously the image of the resolution as which all the arrays 12 in the given substrate 14 are required. Therefore, it is required that a camera 300 should be moved to a precision. Wearing of the camera 300 for making it move with a head 210 uses the precise migration already given by the transporter 100. Of course, if it arranges so that photo detectors (mirror etc.) may be moved together with a head 210, and installation and light may be turned to a sensor (using other movable and/or fixed mirrors), the photosensor of a camera has potential possibility that it can attach in other locations. Although it is possible to use the analog or digital image capture device (image capture device) (for the Rhine Bayh Rhine scanner to be included) with which arbitration suits as a camera 300, when an analog camera is used, it is also possible to equip the processor 300 with the suiting analog-to-digital converter, and to use two more or more cameras, if it is a request. The writer of the gestalt of a disk drive 320 is also prepared with the printer 350, the display 310, the loudspeaker 314, and the operator input device 312. A writer 320 can be considered as the light or the magnetic writer (for example, CD or a disk drive) which can be written in the portable storage 324 (for example, light or a magnetic disk). The operator input device 312 can be considered as a keyboard, a mouse, etc. A processor 140 accesses memory 141 and controls actuation of the print head 210 (dividing starting of an inner ejector) and a positioning system, actuation of each jet of the print head 210, prehension of the image from a camera 300, a writer 320, a printer 350, a display 310, and actuation of a loudspeaker 314. Memory 141 can be considered as the device in which a thing like the MAG, light, or a solid-state storage element (the MAG, an optical disk, a tape, RAM, or adaptation device of other arbitration) for which a processor 140 memorizes and searches data is possible and with which arbitration suits. The combination of the hardware of the general-purpose digital microprocessor to which proper programming was performed so that all the steps demanded by this invention might be performed, or the arbitration which carries out the function demanded, or software may be included in a processor 140.

[0037] A substrate 14 may have the dimension of a request of arbitration. However, a camera 300 has sufficient resolution, and must be able to discriminate from it and observe each spot of an array. When a camera 300 moves the head retainer 300, it becomes [ the good image of each spot 16 of each array 12 ] easily to catch two or more images in sufficient resolution so that the scan covering the substrate whole [ 14 ] may be performed and may be acquired. As for a camera 300, it is desirable to have about 1-100 micrometers of resolution which brings about the pixel size of about 4-10 micrometers more generally.

[0038] As shown in drawing 6 - drawing 8 , it is possible to use various configurations about a camera 300 and the attached light source (not shown). For example, in the case of drawing 6 , the input light 4 which makes a certain include angle to a substrate 14 according to the light source arises. Since the reflected light 5 is reflected at the same include angle from the front face of a substrate 14, the advantage of this configuration is in the point a glass substrate 14 appears darkly for a camera 300. However, a spot 16 and the salt crystal which was divided and was dried in it scatter a part of incident light 4 in the form of the scattered light 6, and said scattered light is sent to a camera 300. This enables a processor 140 to acquire the image of high contrast from a camera 300. The alternative configuration is illustrated by drawing 7 . In the case of drawing 7 , the input light 4 is vertical to a substrate 14. The reflected light 5 from the front face of a substrate 14 is straightly returned to the light source, and a very bright image is given to a camera 300 from the non-covering field of a substrate 14. However, by the desiccation spot 16 (salt crystal which was

divided and was dried in it), the scattered light 6 arises and a spot 16 looks dark for a camera 300. The image of high contrast arises by the configuration of the configuration of drawing 7 as well as the configuration of drawing 6. The amount of the salt of the specific type of arbitration available in order to raise the visibility of the desiccation spot which contains a polynucleotide to the desiccation spot (however, others are the same) which does not contain a polynucleotide can be easily determined by the experiment by comparing the image of the desiccation spot of the same presentation, if the image of the desiccation spot containing the salt and the polynucleotide made into the object of various concentration and a point without a polynucleotide remove. Although the activity of a salt is desirable, in one of the arbitration of the above-mentioned configuration, it is clear from the below-mentioned reason that other components over which the light in a desiccation spot is scattered can be used instead of a salt.

[0039] The 3rd configuration is illustrated by drawing 8. In this configuration, the input light 4 is sent to a right angle towards a substrate 14 like drawing 7. However, in this case, by each spot 16, in the excitation input light 4, the fluorochrome is already added to the polynucleotide fluid so that the light 6 from which wavelength differs may be returned to a camera 300. A camera 300 can detect only the light of the wavelength from the fluorescence spot 16 using a filter. Even if a salt crystal does not exist, there is an advantage that a spot 16 is detected easily in the configuration of drawing 8 (that is, with this configuration, it does not depend on the salt in a polynucleotide solution). Furthermore, in the configuration of drawing 8, the spot 16 of an array 12 is imaginable just before the scan of the joint pattern observed after being exposed to a sample. After that, a user can use information a result, and can discard or correct a result.

[0040] Next, actuation of the equipment of drawing 4 by the approach of this invention is explained below. First, in order to carry out the deposit of the spot 16 of a polynucleotide which is different so that a target pattern (the target location and dimension about each spot are included) may be made to memory 141, it is assumed that it is that by which the initial globule distribution pattern for performing actuation of a head 210 and coordinate scan migration (co-ordinating scanning movement) is held. According to it, the instruction (namely, "loading pattern") to which each aeropulse will be loaded with a polynucleotide solution is included in this initial globule distribution pattern. This initial globule distribution pattern is based on the target spot pattern, and may have been inputted from the suitable information source (the portable MAG, an optical medium, or remote server), or the processor 140 was determined based on the aeropulse configuration of a target spot pattern and a head 210. Furthermore, the globule of the fluid (or other fluids) containing a different biotechnology monomer or a different biopolymer assumes that it is what is arranged to each field (the well of the above-mentioned titer plate, or notch 32) of the loading station 30. This arrangement may be attained by the hand control of a globule, automatic pipetting, or spotting at the loading station 30 using a glass rod equipped with the volume required to load all the aeropulses. An operator's information determines or it can control an automatic spotting system, or the arrangement pattern on a notch 32 can be determined by the processor 140 which can give an operator proper directions on a display 310, when it is manual spotting. Actuation of the following sequences (sequence) is controlled by the processor 140 after initial starting by the operator, unless opposite directions are performed.

[0041] The actuation about the given substrate 14 of arbitration is as follows fundamentally. (i) A head 210 is loaded with the 1st set of the solution containing a polynucleotide (for example, on a given head). It is possible to hold n different configuration solutions.; By the approach of asking for offer of the target pattern of the 1st set of a up to [ each of the array of (ii) a large number ] Until; which distributes a globule to a substrate 14 or an one-set substrate from a head 210, and (iii) all the solutions demanded are distributed to a substrate 14 The above-mentioned sequence which begins from a step (i) is repeated using the set of the solution containing the polynucleotide which follows the 2nd set and it (for example, when each array has the component of a mxn individual, a sequence will be repeated m times). inspection which compares by catching one or more images --

a request -- responding -- the above-mentioned procedure -- alternation -- or it can perform many times. For example, it is possible to perform inspection after the step (ii) of each cycle. After finishing the inspection to all the arrays of the given substrate 14, shipping to an end user is desirable. About the above step, it will mention later in a detail further.

[0042] Between the loading sequences of a head 210, a positioning system is ordered to perform a processor 140 and it can take adjustment (aligned) to each globule suited on the loading station 30, it faces each other, and it arranges a head 210 so that it may adjoin, and an orifice and the loading station 30 may face each other. As mentioned above, a head 210 can be arranged during one of positioning actuation in the location which faces the station demanded by the migration in alignment with one shaft by the transporter 60, and migration in alignment with other two shafts by the transporter 100. A processor 140 controls the pressure in a head 210, and loads the interior of the chamber in a head with each polynucleotide solution by drawing (drawing) through an orifice.

[0043] A substrate 14 is attached on the substrate station 20 by the hand control by the operator, or the suitable automatic driving gear (not shown) controlled by a processor 140 etc. by arbitration.

[0044] Next, a deposition sequence (deposition sequence) is started, the deposit of the array of a request of the globule of the fluid which contains a polynucleotide on a substrate is carried out, and each target location is provided with the desiccation globule based on a target pattern with each target dimension in a substrate top. A processor 140 makes a positioning system position a head 210, and it is made to face the substrate station 20 and the substrate 14 which opened a proper distance and was especially attached between the head 210 and the substrate 14 in this sequence. Next, a positioning system is ordered to perform a processor 140, a head 210 is made to scan for every scanning line over the substrate 14 whole (by or pattern of other requests), on the other hand, starting of the ejector in a head 210 is adjusted and a globule is distributed according to a target pattern. It is possible 1 time or to repeat more loading and distribution sequences until in the need or a request a head 210 carries out [ processor / 140 ] the deposit of the globule according to a target pattern and all the arrays 12 are manufactured on a substrate 14. For example, the number of spots in the array 12 with arbitration may be set even to at least 10, at least 100, at least 1,000, or at least 100,000.

[0045] A globule distribution sequence is completed at this event. Next, after sufficient time amount passes so that the globule which carried out the deposit by the deposition system may dry, one or more images of all actual array patterns are caught by a camera 300 and the processor 140. There is a case of about 1 second at least, and the general value of the above-mentioned elapsed time has the case of about 1 minute at least. This time amount can be measured by the processor 140 which recognizes when the globule deposit was completed at the deposition station 20. When it dries without carrying out the deposit of all the globules correctly according to an initial deposition pattern, and producing migration beyond it between deposition sequences, the target array pattern of a polynucleotide spot is obtained. However, a actual spot pattern and a actual target pattern may differ from each other actually for the above factors. Therefore, if the drying time passes, a processor 140 will catch one or more images of the actual pattern on substrate 14b. it minds here -- it should have -- I hear that a camera 300 or other image pick-up equipments can be made to inspect continuously substrate 14b or its un-existing, and it is in them. It is only what [ only ] only merely means that a processor 140 acquires an image from a camera 300 or other image pick-up equipments in this case for analysis "to catch" an image in this context (for example, a processor 140 can choose the single frame for an activity from a camera 300 after progress of the predetermined drying time). A processor 140 may make a camera 300 catch as an alternative, delivery and the single frame which a processor 140 uses for analysis for a signal after progress of the predetermined drying time, so that it may mention later further. The caught image is memorizable in memory 141 with a processor 140.

[0046] A processor 140 performs the comparison of the actual spot pattern and target pattern with which now both are stored in memory 141 and which are contained in the caught image next.



Especially this pattern comparison may include a spot location and dimensions (area of each spot etc.). A processor 140 generates a signal based on a comparison result. This signal can be considered as the value which expressed the difference (it is possible to measure by whenever [ lap / of a target spot location and a actual spot location ]) of the location of each target spot to the location of a actual corresponding spot, for example. It is also possible to include the difference of the size of a still more nearly actual spot and a target spot in this signal. Each value of these locations and a dimension comparison result signal can be tested in contrast with predetermined tolerance. When the actual total comparison result value of a spot is included in tolerance (for example, a location and a size value are included in tolerance), even if it does not test the spot any more, it considers that it is [ allowance ] possible (that is, be errorless and do [ be rich and ]), and it does not need to memorize a comparison result. When one comparison result value exceeding tolerance is included in a actual spot, it is considered that the spot has an error, and an error message relates with the identifier of the specific array on substrate 14b, and is memorized by memory 141. The type and magnitude of the identifier of the spot location in a specific array and an error are contained in the memorized error message. For example, it is possible to identify that being arranged actually or its spot equips the location or criteria location where the specific spot was identified to other spots on a substrate by the error message in addition to the spot identifier with the area which was wrong in the predetermined value. it should mind -- it is the point that the display of the spot arbitration considered that is [ allowance ] possible at this event is memorized, and a actual pattern with all the actual perfect spots in each array (namely, "map") can be stored in memory 141. In short, although the error about all spots will be stored in memory 141 therefore, it is also possible to dedicate the information about all the spots this map considered that is [ allowance ] possible by arbitration.

[0047] Next, typically (it is not necessary), the division sections (section 15 etc.) which support one or more arrays, respectively are further sent into each package (package 340 etc.) by being cut by the desired number by the cutter 150 (it being operational with hand control or automatic), and substrates, such as 14b, are delivered by the remote customer.

[0048] The above-mentioned sequence can be repeated in order about many substrates 14, when wanting. After setting to the sequence of arbitration, catching the image of the actual pattern of each array on a substrate 14 and comparing a actual spot pattern with a target spot pattern (it divides and they are a spot location, a actual dimension and a actual target spot location, or a dimension), it is the thing of the arbitration of the inside described below, and a processor 140 can be answered.

[0049] The response option of a request of an operator is able to show an operator the response option with which it can also program beforehand to answer by one of the arbitration of the approach which receives the error and exists in shoes, or some differ in a display 310, and to be chosen as a processor 140 with an input unit 312. In the specific example, a processor 140 can be operated by the error test of the 1st level and the 2nd level. It can be considered that the error of the 1st level is the spot error in predetermined tolerance. The error of the 2nd level can be regarded as what the predetermined number of spots within an array (it was called one, a twist many, or 10 or more) produces when only a predetermined amount exceeds one or more tolerance. For example, it can be considered that the error of the 2nd level is what is produced when many spots in an array have an error, or when a smaller number of spots have the error for which only a predetermined amount exceeds tolerance. In this operation (implementation), the error of the 1st level may be an error in which it still considers it "allowance is possible" when a related array (or at least some arrays on the same substrate) is effective. On the other hand, it is considered that the activity of the array is required and there is nothing (that is, refused) that the error of the 2nd level is such a severe thing. When one or more arrays on a substrate 14 have the error of the 1st level, as for a processor 140, the identifier of these errors can be written in the portable storage 324 by drive 320. As an alternative or an additional proposal, by the printer 350, it is the alphabetic



character [ a machine ] (for example, bar code) which can be read, or the alphabetic character [ human being ] (for example, an alphabetic character or other alphabetic characters) which can be read, and the identifier of these errors can also be written in the medium of the gestalt of a form 354. These identifiers may contain the actual data which specify a spot error type and its magnitude. Or it enables the end user of an array for these identifiers to be generated by the processor 140, and to be able to make them into the identifier of the peculiar arbitration which relates with a actual error map and is memorized by memory 141, consequently to search a actual error map from memory 141 using an identifier again (for example, a communication line is minded so that it may mention later, and it is from a remote computer). The medium by which an identifier is written in can be physically related with the corresponding array in a section like a section 15 by packing such a medium of each array and arbitration together as a single package 340. For example, a form 354 can be made into an adhesive thing so that the rear face of a substrate 14 can be equipped. A medium supports the identifier of a related array (based on for example, an array location or a number) in that the substrate 14 with which a user is provided supports many arrays 12.

[0050] In the error of the 2nd level, to a processor 140, it is programmable to order the objection of a related array so that an end user cannot use it. This can be performed by many kinds of approaches. For example, an operator can be ordered to perform a processor 140 and it can make such an identified array refuse manually by displaying an instruction on a display 310 or transmitting an instruction by the loudspeaker 314. An operator can refuse an array by disposing of the whole substrate, such as substrate 14b which has the array refused. Or when dealing with a substrate 14 and sending into each package, such as a package 340, again using an automatic gear, a processor 140 can send the substrate 14 whole which has the array or such an array of each which is refused into a trash bottle (bin). When each array and each part of a substrate 14 are divided into the sections (section 15 etc.) which support one or more arrays (for example, cutting by the cutter 150), a processor 140 memorizes the identifier of the array which has the error of the 2nd level, pursues the location, and sends into a trash bottle after division the fragment which supports the array.

[0051] Furthermore, about the case of an error of the 2nd level, or the error as which arbitration was chosen, when an operator wants (it chooses with an input device 312 based on the selection screen shown in the display 310), actuation of equipment is stopped automatically and it is possible visible or to generate an audible operator alarm by the display 310 or the loudspeaker 314. An error type identifier and its magnitude may be included in this alarm.

[0052] When much errors arise in the same array or a different array, a processor 140 can evaluate the cause of an error. A processor 140 divides, and in case it is made to compare with the pattern with which a head 210 is loaded with the fluid containing a polynucleotide, it can carry out this assessment using a actual spot pattern. About this process, he can understand more clearly by referring to drawing 9 . The following regulation is used in order to identify the specific spot in each of drawing 9 – drawing 13. Namely, as for each array part of instantiation, a line number (row numbers) (it starts in "r") and a row number (column numbers) (it starts in "c") are assigned. A figure number, the line number which follows, and a row number are contained in the identifier of one spot. For example, spot 16a of drawing 9 is identified as nine r3c2.

[0053] If drawing 9 is referred to, the circle of the continuous line with which sizes differ expresses the actual desiccation spot 16 which is visible with the image caught with a camera 300. This array part is manufactured in one pass from the left to the right from the globule in which the deposit was carried out by the virtual head which has two lines whose each is eight aeropulses, when it sees by drawing 9 . Therefore, in the case of this simple case, trains c1 and c2 are manufactured by the deposition of the globule from the corresponding aeropulse in such a head. Similarly, trains c3 and c4 are manufactured by the deposition of the consecutiveness from the same response aeropulse after moving to the right of the head in drawing 9 . By moving a head furthermore and making it operate, the deposit of the globule was carried out and the spot 16 of trains c5 and c6 was

manufactured. This head was beforehand loaded by pattern which has the cDNA solution with the same each set of the aeropulse which adjoined in the direction of a train of drawing 9. Therefore, nine r1c1 and nine r2c1 should have the same cDNA. Similarly a pair of following configuration spots Each will have the same cDNA (each set). it may have different cDNA from other pairs -- others [ 5 / :9r5c1 / nine r6c1; 9r7c1 / nine r8c1; 9r1c2 / nine r2c2; 9r3c2 / nine r4c2; 9r5c2 / nine r6c2; 9r5c5 / nine r6c5; 9r7c5 / / nine r8c].

[0054] In drawing 9, if a spot nine r4c1 (identified also as spot 16b) is removed, all the spots 16 are in a target location, and have formed the usual rectangle array. As for a processor 140, it is possible by comparing a actual desiccation spot pattern and a actual target pattern for a spot nine r4c1 to check to displace from the target location 17 (for it to display by the circle of the broken line of drawing 9), and to calculate the magnitude (for a direction to be included) of a variation rate. It is presumed that this variation rate is a variation rate exceeding position tolerance, therefore spot 16b has a displacement error. On the other hand, the whole surface product of many actual spots 16 (others [ 2 / spot nine r2c1, nine r7c1, nine r8c1, and / nine r2c]) becomes quite smaller than target area (for example, expressed by spot 16a). Such area is presumed to be those in which only the amount exceeding predetermined area tolerance differs from target area.

[0055] A processor 140 can try assessment of the cause of an error next by inspecting the error pattern in a desiccation spot with the loading pattern of a head if needed. For example, the deposit of the spot nine r4c1 is carried out by the same aeropulse as errorless spot r4c3 and r4c5. Therefore, even if it presumes that the error of a spot nine r4c1 arises according to a random factor (for example, oscillation) based on this part of the array in the event of arbitration (an alternative display may arise if it becomes a larger part), probably it may not interfere. On the other hand, a spot nine r2c1, nine r2c3, and nine r2c5 show the area error, respectively. This might be the error of an aeropulse, or like the after-mentioned, even if the aeropulse was functioning normally, small spot size may have produced it with lack of DNA. A spot nine r1c1, nine r1c3, and nine r1c5 [ however, ] Since it is manufactured from the same polynucleotide solution which did not show any size error but was distributed from the contiguity aeropulse The error is not in the solution, and even if single pulse jet becomes a spot nine r1c1, nine r1c3, and the cause of a fabrication of nine r1c5 and presumes, it does not interfere. When spot pair 9r7c1 / nine r8c1, nine r7c3 / nine r8c3 and nine r7c5 / nine r8c5 is referred to on the other hand, all these spots have an area error. Like previous statement, this may have been produced by the error of the aeropulse used as a cDNA solution or a cause. However, probably the probabilities for two contiguity jet to go wrong are few, and, probably the high cause of possibility of these spot errors is the error of a cDNA solution most. The cause which is likely to have most either of the spot errors which were not concerned with whether one or more errors are processed as an error of the 2nd level, but were determined from the above-mentioned assessment may be reported on a display 310 or a loudspeaker 314 as a potential error by these causes (for example, a potential polynucleotide content fluid error or a potential aeropulse error).

[0056] Next, when drawing 10 – drawing 13 are referred to, it is shown that failure [ in / in these / a polynucleotide solution (especially cDNA solution) ] may appear as a spot area reduced remarkably, and other factors are still the same. That is, in order to obtain the solution used in drawing 10, 175.3g NaCl and a 88.2g sodium citrate can be dissolved in 800ml water, and the "SSC" buffer solution can be produced. Several drops of 10-N NaOH solutions adjust pH to 7.0. An amount is adjusted to 1l. with water, and the solution produced as a result is diluted by 1/20 of concentration with water. About the solution used in order to manufacture a spot in a line 1-7, cDNA concentration was offered with the SSC buffer solution of 0.25micro g/mu l. It reaches line 1-7 and cDNA different, respectively is contained in each of 10. In the case of the line 8 and the line 9, the same SSC buffer solution was used, without adding DNA. The deposit of the same quantity of the solution was carried out on the glass substrate so that the circular spot size whose diameter is about 70 micrometers might be obtained about all the spots containing cDNA. The globule of the

lines 8 and 9 which do not contain DNA on the other hand has a quite small area. Similarly, although the same DNA was used for the SSC solution in all drawing 11 – drawing 13, concentration differed. That is, in the case of drawing 11, even lines (r8 etc.) used the concentration of 0.025micro g/ $\mu$ l, but by odd, concentration used each cDNA of 0.25micro g/ $\mu$ l, respectively (r7 etc.). Similarly, in the case of drawing 12, even lines used the DNA concentration of 0.25micro g/ $\mu$ l (r6 etc.), and, on the other hand, odd lines (it is (like r5)) used the DNA concentration of 0.001micro g/ $\mu$ l. In the case of drawing 13, even lines used the DNA concentration of 0.005micro g/ $\mu$ l (r4 etc.), and, on the other hand, odd lines (r5 etc.) used the DNA concentration of 0.025micro g/ $\mu$ l. Please care about the point which does not have change in the spot size of different cDNA so much in the same concentration. Moreover, when concentration change is a single figure, spot area does not decrease certainly, but in drawing 10, as for spot size, in the case of a far high globule, concentration decreases remarkably so that clearly. Therefore, the remarkable error of cDNA concentration may be detected in the above-mentioned salting in liquid (when cDNA does not exist for failure for an error of an operator or a magnification reaction etc.).

[0057] The desiccation spot on the array manufactured by the same approach as drawing 10 –13 is illustrated by drawing 14. The concentration [ spots / first / four / in the left-hand side of the 1st line ] in SSC was prepared using the 1st DNA of 0.125micro g/ $\mu$ l. only the SSC solution namely, – was prepared without DNA like the first four spots by the last four spots in the right-hand side of the 1st line. The 1st DNA of concentration g/ $\mu$ l [ of 0.50micro ] l from which the SSC salt was excluded was used for the first four spots in the left-hand side of the 2nd line. As for the last four spots in the right-hand side of the 2nd line, concentration used the 2nd DNA of 0.125micro g/ $\mu$ l. If a salt exists in a desiccation spot so that clearly from drawing 14, the visibility of DNA will improve considerably.

[0058] Depending on the case, a processor 140 not only evaluates the cause of an error, but can perform compensation of an error. For example, in the case of the malfunction of an aeropulse, an initial globule distribution pattern is changed and a processor 140 can manufacture the new distribution pattern with which the activity of a doubtful aeropulse is avoided. Globule distribution of the consecutiveness about the array of the same target pattern are carried out by the processor 140 until this new distribution pattern is memorized by the processor 140 at memory 141, and turns into a new initial distribution pattern further and another potential cause of an error is shown by another error pattern after that (it is possible to change a globule distribution pattern again in that case). According to the aeropulse configuration of the array manufactured and a distribution head, a new distribution pattern can require the additional pass of 1 time or more heads rather than an initial pattern from a substrate.

[0059] A remote customer can expose the section 15 received under the suiting condition (hybrid fabrication conditions etc.) to a sample (label attachment is possible) by the known approach, if packages, such as a package 340, are received. a result -- being generated -- it was observed -- association -- a pattern -- a reader 162 -- it can judge . A reader 162 may enable it to detect the fluorescence of a label by the known approach. Needless to say, the 1st fluorescence compound is used in the fluid containing a polynucleotide between deposition. When a camera 300 and a processor 140 enable it to identify a actual spot pattern based on the fluorescence of the 1st compound, in order that a reader 162 may avoid detecting the fluorescence of the 1st fluorescence compound instead of a label, It is desirable for one of fluorescence labels to emit light in a different spectrum (and desirable substantial die length) from the 1st fluorescence compound. this situation -- setting -- a reader 162 -- especially -- the fluorescence of a label -- detection -- naturally it should have the detector in which things are possible.

[0060] A reader 160 can read the identifier of the portable storage 324, or the identifier of a form 354. When the identifier of a form 354 is the alphabetic character [ people ] which can be read, a reader 160 can be considered as a mere operator input unit. When the actual error message which makes the form of an error map is included in the identifier read by the reader 160, a reader 162 can

change a judgment result based on the error message which added correction to the initial judging of the observed joint pattern using this data, or was received about the error pattern. For example, if it says that an error message has a defect in a spot 16, and must not use it for it, a reader 162 can correct the initial judging of the observed joint pattern by skipping the judgment about the fluorescence from the spot. Or the identifier read by the reader 160 can be considered as the identifier of the peculiar arbitration which was generated by the processor 140, related with the actual error map as mentioned above, and was memorized by memory 141 as mentioned above again. In this case, an error map can be searched from the remote memory 141 through communication channels (network containing the Internet etc.) with the communication module 164 which coordinates with a communication module 144 and a processor 140, and operates. In this configuration, a processor 140 commits a remote server. If retrieval ends, it will enable a reader 162 to perform control of initial reading of a section 15, or read amendment of data like previous statement using an error map.

[0061] Of course, an above-mentioned specific embodiment can add correction. For example, when the array of a certain pattern is a request, it is possible to constitute one of the arbitration of different various geometrical arrays from the organization line of the array 12 of drawing 1 and a train. For example, an array 12 is able to perform the configuration (for example, spot of a series of concentric circles or a semicircle) which makes a series of curvilinear lines in the substrate surface whole region. A series of curvilinear lines (for example, spot of a series of concentric circles or a semicircle) covering the substrate surface whole region etc. are able similarly, to change the pattern of the desiccation spot 16 from the organization line and train of drawing 2, for example, to be made to be contained.

[0062] If drawing 15 is referred to, the equipment of a graphic display is the same as the great portion of equipment of drawing 4, and the same number is given to the corresponding part. Although the equipment of drawing 15 can be too equipped with a loading station, this is not shown for simplification. The location encoders 31 and 34 are also contained in the sensor and list which take the gestalt of another camera 304 to this equipment. It is able to form a pin or the same means (not shown) in the substrate station 20, and to enable it to take the alignment of a substrate 14 and a criteria location mostly. Since the substrate station 20 has many glass cases as for a substrate 14 and a substrate 14 is held as a pressure is seldom put too much, it is possible for the vacuum chuck connected to the suiting source of a vacuum (not shown) to be included. An encoder 31 supplies the data about the exact location of the substrate station 20 (substrate 14 when [ Therefore ] arranged correctly at the substrate station 20) by the communication link with a processor 140, and, on the other hand, an encoder 34 supplies the data about the exact location of a holder 208 (head 210 when [ Therefore ] arranged correctly at the holder 208). It is possible to use the encoder with which arbitration like an optical encoder which supplies the data about a linearity location suits. In the case of the equipment of drawing 15, the include-angle-location of the substrate station 20 is obtained by the transporter 120 which can rotate the substrate station 20 in shaft 202 perimeter under control of a processor 140. Generally, by inspecting one or more standard marks (dividing standard mark 18) on a substrate 14 with a camera 300, the substrate station 20 (therefore, substrate with which it was equipped) answers the include-angle-location where the substrate 14 judged by the processor 140 was observed, and is rotated by the transporter 120 under control of a processor 140. This revolution will be continued until a substrate 14 reaches predetermined include-angle-relation to the distribution head 210. In the case of the substrate of a square or a rectangle, generally the attached substrate 14 will be rotated, and the alignment of one edge (length or width) and the scanning direction of the head 210 in alignment with a shaft 204 will be taken.

[0063] The camera 340 is arranged in order to inspect the standard mark of a head 210, and/or the nozzle location of a head 210. Although the typical standard mark is shown are visible to the flank of a head 210 as a standard mark 211, the standard mark inspected with a camera 304 can be actually attached to the head 210 bottom. The sensor which takes the form of a camera 300 can also

observe the location (to a list, it is the location of an above-mentioned deposition spot) of the criteria marking 18 on a substrate. Although cameras 300 and 304 perform the communication link with a processor 140, more generally they should be equipped with about 1–100 micrometers of resolution which brings about the pixel size of about 4–50 micrometers or no less than 1–5 micrometers, respectively. Although it is possible to use the analog or digital image pick-up equipment (for the Rhine Bayh Rhine scanner to be included) with which arbitration suits such a camera, when an analog camera is used, it is desirable to include the suiting analog-to-digital converter in a processor 140. Furthermore, it is also possible to use an another number of cameras. For example, it is also possible to use a single camera with right orientation and a parameter instead of cameras 300 and 304.

[0064] As mentioned above, it is possible for the general-purpose digital microprocessor programmed proper to perform all the functions required of it like the after-mentioned by the computer-readable medium which equipped the processor 140 with the required program code to be included. Although it is needless to say, when mentioning the "processor" of arbitration, such as a processor 140, through this whole description, the combination of the hardware of the arbitration which carries out a required function, and/or software is included by it. For example, when a migration system has an error, it is possible to obtain a correction actuation pattern by programming from RSF Elektronik of U.S. California RANCHO Cordoba to the equipment of available ProgrammableError Correction PKE 80 etc. using the measurement error data acquired by inspecting the migration system of deposition equipment. The microprocessor which supplies a target actuation pattern functions as a "processor" of this invention with the equipment by which the program was carried out [ above-mentioned ]. The content of programming can also be supplied to the remote processor 140, and can also be saved beforehand at portable [ of the others using one of the arbitration of a computer program product like memory 141, or the device later mentioned in relation to memory 141 / a certain ], or a fixed computer-readable storage. For example, MAG or optical disk 324a can store the content of a program, and can be read with the disk reader 326.

[0065] Next, in relation to drawing 4 and drawing 16, work of the equipment of drawing 15 by the approach of this invention is described. First, memory 141 assumes that it is a thing holding a target actuation pattern. This target actuation pattern drives the component of equipment if needed. It is the instruction for manufacturing a target array (the target location and target dimension about each spot being included) on a substrate 14. In for example, the migration command and list to transporters 60 and 100 The instruction (namely, "loading pattern") about with which polynucleotide solution (namely, precursor) each aeropulse should be loaded is included in the injection command to each aeropulse of the head 210 coordinated with migration of a head 210 and a substrate 14, and the list. This target actuation pattern is a thing based on a target array pattern. the suiting information source (the -- each -- the input device 312 and portable MAG which perform the communication link with a processor 140, or an optical medium --) Or it may be inputted from a remote server etc. and Or the processor 140 may have been determined based on the inputted target array pattern (using one of the arbitration of the information source which the above-mentioned suits), and the criteria actuation parameter (400) of equipment known beforehand (402). Furthermore, it will be assumed that it is put on a different biotechnology monomer or a different biotechnology monomer content fluid (or the globule of other fluids each area of a restoration station (not shown)). The activity of the continuing sequence is controlled by the processor 140 after continuing initial operator starting, as long as there are no opposite directions.

[0066] An activity is fundamentally due to :(i) criteria actuation parameter and the target polynucleotide array pattern which are as follows to the given substrate 14 of arbitration. The operational-parameter data (404) from the (ii) sensors 300 and 304 are inspected (406).; (402) which determines the target actuation pattern for obtaining a target array pattern (if not already given) -- The target pattern which produces a difference will be used as a result between a target array

pattern and the actual array pattern by which the deposit will be carried out if it is used. ; (iii) which searches for the error from a reference value, if there is no error in one or more operational parameters (406) If the; (iv) 1 \*\* or more operational parameters (406) which operate equipment according to a target actuation pattern have an error, a processor 140 By drawing a correction actuation pattern from a target pattern, and using a correction actuation pattern based on an error It is made for the difference with a target array pattern and a actual array pattern to decrease rather than the difference which was probably produced when a target actuation pattern was used. [0067] The difference with a criteria parameter and a actual detection parameter can be classified according to arbitration as "an error" in a mere operational parameter, when agreeing in a predetermined threshold or exceeding it. One or the twist of the following arbitration many is included in the specific example of the operational-parameter error which may be produced to the equipment of drawing 15.

1. Positioning of the substrate 14 to an encoder 31 or an encoder 34 may be performed to incorrectness.
2. the case where positioning of the head 210 to an encoder 34 is performed to incorrectness, or many heads 210 exist in equipment — one of them — or many may be mutually positioned more by incorrectness.
3. Since a head 210 may serve as asymmetry (orientation error), the nozzle shifts from the location and/or orientation of the request to an encoder 34.
4. Since encoders 31 and 34 may have the error of a proper, they report the wrong location.
5. Either a substrate 14 or the encoders 31 and 34 may be damaged in thermal expansion.
6. Too, the transporter 60 and carriage 62 which are used in order to move a substrate in the direction of a reference axis 63 (it intersects perpendicularly to the scanning direction 204 of a head 210) have the error of the proper by thermal expansion, or from a reference axis 63, it shifts and they may operate (producing the nonlinear gap in the direction of a shaft 204, and/or the uneven gap in the direction of a shaft 202). Furthermore, a transporter may receive an ABBE error (Abbe error) according to the defect of a component.
7. The nozzle of a head 210 makes a certain include angle to the include angle to mean, and can inject. The above-mentioned operational-parameter error can be used in order to detect by the processor 140 and to draw a actual actuation map as follows.
  1. It can ask for the actual location of a substrate 14 by observing the standard mark 18 with a camera 300. What is necessary is just to search for this error for that the arrangement of every, when a substrate which is different to the substrate station 20 is arranged repeatedly.
  2. The location of a head 210 can be asked by observing the standard mark 211 and/or the nozzle itself with a camera 304. In the case of a desirable embodiment, this observation and observation of the standard mark 18 of a substrate are performed using the same camera, but there is an advantage that the calibration between cameras becomes unnecessary in this method. It is the same as 3.2.
4. Laser interferometer mapping of an error of an encoder is the approach established in the technique concerned, and enables measurement of the relative error in many points which met the encoder.
5. Thermal expansion can be measured by being two cameras, repeating the standard mark 211 of after migration and a head by repeating and observing the standard mark 18 of a substrate with a camera 300, and a camera 304 or arbitration, and observing. It is possible to use a thermistor (thermistor) and to calculate calorimetry expansion beforehand as an alternative.
6. The error of a transporter 60 and carriage 62 of operation can be mapped with a camera 300, and thermal expansion can be mapped by observing the standard mark of carriage 62 with a camera (or arbitration two cameras). Whenever nonlinear, homogeneity can be asked by laser interferometer measurement. Generally, mapping by laser interferometer measurement of the ABBE error in a migration system is a known technique.



7. It is possible to observe a test print pattern with cameras (camera 300 etc.), and to observe arrangement of a globule. About the approach suitable for observation of a desiccation globule or a liquid globule, it is an above-mentioned place.

[0068] This equipment follows and is operated as follows (410). (a) Load a head 210 with the solution containing the polynucleotide which makes the 1st set, or its precursor (for example, by the given head). n different configuration solutions can be held.; The (b) target or a correction actuation pattern is followed. A globule is distributed to a substrate 14 or an one-set substrate from a head 210. With the solution containing the polynucleotide which makes the; (c) 2nd set and by which the target array pattern about the 1st set is manufactured by each of the a large number array 12, and its consecutiveness set, or its precursor Repeat the above-mentioned sequence which begins from a step (i) until all the solutions needed are distributed to a substrate 14. (For example, when the polynucleotide by which each array was equipped with the component of m-n, and was compounded beforehand is distributed, a sequence will be repeated m times) . Inspecting is possible as another means by which operational-parameter data are obtained by arbitration, by comparing the array pattern and target array pattern which caught and carried out the deposit of one or more images with a camera 300 about the array which carried out the deposit. The difference of the above-mentioned comparison result may show the error of a specific type (for example, orientation in which the single nozzle of a head 210 made a mistake to other nozzles of a head 210 is given). For example, inspection can be carried out after a step (c) for every cycle. After inspection of all the arrays of the given substrate 14 ends, shipping to an end user is desirable. About the above-mentioned step, it will explain in full detail further below.

[0069] About the approach of the correction made by the processor 140, he can understand more easily by referring to drawing 17 – drawing 19. That is, drawing 17 expresses the image in the memory 141 about some target actuation patterns. This pattern is generated by the distribution (in drawing 17 – drawing 19, two jet has been perpendicularly arranged for three jet horizontally) head equipped with the distribution jet which makes the matrix of 3x2, therefore the variation rate of the head is carried out after injection of all jet, and another injection of all jet is needed further. Therefore, drawing 17 corresponds to the appearance of a target array pattern when all the related components of deposition equipment are operating according to that usual parameter (static [ in "actuation" ] or right positioning which also writes a dynamic pigeon is included in it in this context). However, a processor 140 judges with what has an error in the relative orientation of the nozzle of the head 210 which manufactures spot 16a based on the observation result of the last test print with a camera 300. It is judged with what has an error in the amount of fluids which similarly carried out the deposit by the nozzle of the head 210 which manufactures spot 16b. Next, although a processor 140 draws a correction actuation pattern, the image in the memory of a correction actuation pattern is illustrated by drawing 17. The reverse of the measured error is included in this correction actuation pattern. That is, in order to correct the variation rate (above [ at the time of seeing in drawing 18 ]) of spot 16a, a head will be caudad moved to a actual actuation image from the criteria location of drawing 17 (when it sees in drawing 19), and the instruction with which the variation rate of drawing 18 is compensated will be included in it. In order to correct the amount of under the amount of prediction (namely, basis) that similarly is injected with the jet which manufactures feature 16b, a majority of the jet will carry out injection of a spot, or injection by larger energy to a actual actuation image (this is displayed as feature 16b expanded in drawing 19), and the instruction with which it is made be made to compensate a little error will be included in it. Or if a actual actuation image encounters deflection from the reference value exceeding predetermined tolerance, it can be considered as the instruction with which the location where jet which switches to another jet of a head and is different according to it differs is compensated again. Although the error shown in drawing 18 relates to each spot, since other errors relate to all errors, they may be common. For example, although the location error of the substrate 14 in the substrate station 20 is a general error and the correction actuation pattern is the same as a target actuation



pattern, since this error is compensated, the one-set offset instruction to positioning systems, such as a single instruction to the combination of the one or arbitration of a transporter 60,100,120 which offsets a positioning system from a criteria location, is able to have been added.

[0070] A substrate 14 is carried in the substrate station 20 by the suitable automatic driving gear (not shown) from which an operator receives hand control and it receives control of a processor 140 by arbitration.

[0071] Next, a deposition sequence is started and the deposit of the globule of the fluid containing the polynucleotide which makes a desired array is carried out on a substrate, and as mentioned above, it is manufactured on a substrate so that a desiccation globule may become each feature location and dimension according to a target pattern, respectively. Like previous statement, a processor 140 operates equipment in this case according to a target or a correction actuation pattern.

[0072] A globule distribution sequence is completed at this event.

[0073] In the alternative of an above-mentioned embodiment, a correction actuation pattern can carry out generation "during activation" rather than is drawn before deposition initiation of a globule. In one of the practice of this, a correction actuation pattern is generated based on the detected error by adding correction to the instruction based on the target actuation pattern to the component of at least one deposition equipment. This is carried out between the deposition of a probe or a probe precursor. For example, an encoder 34 can only be considered only as the type which sends a pulse to a head with a certain spatial frequency, and it orders whether an image file should make an actuation electronic circuitry inject from which nozzle for every such pulse. It is possible by adding processing to an encoder signal by the processor 140 rather than making the correction actuation pattern of memory 141 print on accuracy by ejection and the encoder pulse to make an image without distortion print on accuracy.

[0074] The equipment of this invention, an approach, or in the case of a computer program, it is desirable not to draw a target actuation pattern from a target array pattern actually, if an error is detected, but to only draw a correction actuation pattern from a target pattern, criteria conditions, and a detection error instead. If an error is detected at least before the fabrication of a given array is started, this can be carried out during the fabrication of such an array, before the fabrication of such an array is started (as a result of having inspected the array [ finishing / a fabrication / already ], for example, and having inspected the operational parameter). Furthermore, it can also save in memory, or it merely only draws during a actual array fabrication, and a target actuation pattern can also be sent to a direct equipment component as an instruction.

[0075] Including both a flexible substrate and a rigid substrate, the approach and equipment of this invention can be used in order to carry out the deposit of a biopolymer or other components to one front face of various different substrates. A desirable ingredient supports a deposition ingredient physically and bears the conditions of the consecutiveness processing, handling, or the process of the arbitration which may encounter when using the conditions and the specific array of a deposition process. An array substrate can take one of the arbitration of various structures which attain to complicated structure from simple structure. Therefore, a substrate may have a rectangle, a square, or an almost flat configuration like a disk as a slide or plate structure. In many embodiments length typically a substrate about 4mm – 200mm usually It is more nearly usually the range of 4mm – 125mm about 4mm – 150mm. Width about 4mm – 200mm usually About 4mm – 120mm, it is more nearly usually the range of 4mm – 80mm, and will be fabricated as a rectangular solid-state the range of whose thickness is more nearly usually 0.2mm – 1mm about 0.1mm – 2mm about 0.0011mm – 5.0mm. The structure of an array can be chosen according to the consideration on manufacture, handling, and an activity.

[0076] A substrate can be manufactured from any one of the various ingredients. For example, when asking for production of the joint pair array for using for research and a related application, in principle in a certain embodiment, the ingredient which can manufacture a substrate should show

nonspecific association of a low during hybridization (hybridization). In many situations, it is also desirable to use a transparent ingredient to the light and/or ultraviolet radiation. Especially about a flexible substrate, nylon (both refining and non-refining), a nitrocellulose, polypropylene, etc. are contained in the ingredient with which that derivative participates in a nylon film list in this embodiment when effective. About a rigid substrate, glass, plastics, and metals (for example, polytetrafluoroethylene, polypropylene, polystyrene, a polycarbonate, its mixture, etc.) (for example, gold, platinum, etc.) are contained in the specific ingredient which involves.

[0077] If there is a substrate front face where the deposit of a polynucleotide constituent or other components is carried out smoothness or also when almost flat, it may be equipped with irregularity, such as an impression or upheaval. This front face can be embellished with one or the compound layer from which many differ more which serves to embellish a surface characteristic with a desirable approach. When such a qualification layer exists, typically, thickness will more nearly usually cross [ single molecule thickness – 1mm of abbreviation ] it to the range of single molecule thickness – 0.001mm of abbreviation single molecule thickness – 0.1mm of abbreviation. An inorganic layer and organic layers, such as a metal, metal oxide, a macromolecule, and a small organic molecule, are included by the important qualification layer. A peptide, a polykaryotic acid or its MIMETIKKU (mimetics) (for example, peptide nucleic acid etc.); polysaccharide, phospholipid, polyurethane, polyester, a polycarbonate, polyurea, a polyamide, a polyethylene amine, sulfuration poly arylene, a polysiloxane, polyimide, polyacetate, etc. are contained in an important giant-molecule layer. It can consider as a heteropolymer or a homopolymer, and if a macromolecule may have the independent organic-functions part added to it (for example, made to conjugate), it may not have.

[0078] It is possible to add various corrections, of course to an above-mentioned specific embodiment. Therefore, this invention is not restricted to the specific embodiment explained in full detail until now.

---

[Translation done.]

#### \* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

## DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the perspective drawing of the substrate which bears the a large number (multiple) array which can be manufactured with the approach and equipment of this invention.

[Drawing 2] It is an enlarged drawing about a part of drawing 1 which shows some of each fields where the single array of drawing 1 is identifiable.

[Drawing 3] They are some expanded sectional views of drawing 2 .

[Drawing 4] It is the schematic diagram of the equipment of this invention.

[Drawing 5] It is the expanded sectional view of the loading station of the equipment of drawing 4 .

[Drawing 6] It is drawing showing various configurations about the component of the imaging system

of the equipment of drawing 4 .

[Drawing 7] It is drawing showing various configurations about the component of the imaging system of the equipment of drawing 4 .

[Drawing 8] It is drawing showing various configurations about the component of the imaging system of the equipment of drawing 4 .

[Drawing 9] It is the amplification sketch top view of the desiccation spot of a certain array showing how an error can be displayed by pattern assessment.

[Drawing 10] DNA concentration is the enlargement of the desiccation spot of a actual array which is different in each.

[Drawing 11] DNA concentration is the enlargement of the desiccation spot of a actual array which is different in each.

[Drawing 12] DNA concentration is the enlargement of the desiccation spot of a actual array which is different in each.

[Drawing 13] DNA concentration is the enlargement of the desiccation spot of a actual array which is different in each.

[Drawing 14] It is the same photograph as drawing 10 – drawing 13 in which the effectiveness that a salt existed was shown.

[Drawing 15] It is drawing showing the equipment of drawing 4 , and another same equipment of this invention.

[Drawing 16] It is the flow chart which shows the approach of this invention.

[Drawing 17] It is the memory image which shows an operation of the approach of this invention.

[Drawing 18] It is the memory image which shows an operation of the approach of this invention.

[Drawing 19] It is the memory image which shows an operation of the approach of this invention.

Below, this invention of this invention and the mode of the desirable operation are summarized and shown.

1. Are the Approach of Manufacturing Polynucleotide Array on Substrate, Operate (a) Polynucleotide Deposition System, Carry Out Deposit of the Array of Fluid Globule Which Contains Polynucleotide on Said Substrate, and if it Dries The step which offers the target pattern of the spot containing a polynucleotide, (b) The step make go through sufficient time amount for the globule which carried out the deposit to dry, and it is made for the desiccation spot of a actual pattern to produce by said system, (c) -- the step which observes said actual pattern, and (d) -- the approach containing the step which compares said actual pattern with said target pattern of the spot containing a polynucleotide.

2. Approach given in the above 1 in which salt of respectively sufficient amount to strengthen solution of polynucleotide and IMEJINGU of polynucleotide is contained in fluid containing one or more polynucleotides.

3. It is the Approach of Manufacturing Polynucleotide Array on Substrate. (a) Operate the system which carries out the deposit of the polynucleotide, and the deposit of the array of the fluid globule which contains a polynucleotide on said substrate is carried out. The step which offers the target pattern of the spot containing a polynucleotide which may differ from the actual pattern by which a deposit is carried out, (b) -- the step which catches the image of said actual pattern, and (d) -- with the step which compares said actual pattern with said target pattern of the spot containing a polynucleotide (e) If 1 time or more comparison results exceed predetermined tolerance by one array If the identifier of an error message or an error message is written in the (f) medium, said medium and said array are physically related with the step which generates the error message relevant to said array and the identifier of said error message is written in said medium How to contain in the memory relevant to said error message the step which memorizes said identifier.

4. It is Method of Identifying Error of Polynucleotide Array on Substrate Combined with Medium Which Supports Identifier of Error Message. The step which transmits said identifier to the remote server said identifier and said error message are remembered to be, The step which answers it and

receives said error message from said remote server, The approach containing the step which exposes said array to a biological sample, the step which judges said exposed observation joint pattern of an array, and the step which corrects said judgment based on said receiving error message, or changes said judgment result.

5. It is the Approach of Manufacturing Array of Polynucleotide on Substrate. (a) Operate the system which carries out the deposit of the polynucleotide, and the deposit of the array of the fluid globule which contains a polynucleotide on said substrate is carried out. The step which offers the target pattern of the spot containing a polynucleotide, (b) The step which observes the actual pattern of the spot by which the deposit was carried out, (d) The step which compares with said target pattern of the spot containing a polynucleotide said actual pattern of the spot by which the deposit was carried out is included. The approach by which the step which generates an error message is further contained with the fluid distribution head which equipped with many globule dispensers said system which carries out a polynucleotide deposit being contained when 1 time or more comparison results to an array exceed predetermined tolerance.

6. Approach given in visible or the above 5 in which step which generates audible operator alarm is contained which includes display of globule dispenser used as said cause by step which evaluates whether cause is in the same globule dispenser when many error situations occur, and said assessment when it becomes clear that cause is in the same globule dispenser.

7. Approach given in the above 6 in which display of potential error in fluid containing polynucleotide beforehand chosen so that it might be distributed to said display of globule dispenser used as said cause by the globule dispenser is included.

8. Fluid Distribution Head Equipped with Many Globule Dispensers and Control Processors is Contained in System Which Carries Out Deposit of Said Polynucleotide, Furthermore, said control processor so that the pattern loaded with the fluid as some of said dispenser same at least may be made If loading said dispenser and two or more error indication occur Said control processor performs the comparison with the pattern of error indication, and said loading turn of said dispenser. An approach given in the above 5 containing the step which evaluates in any of the error in the fluid containing one, or more globule dispensers and polynucleotides the cause of said error indication is.

9. Fluid Distribution Head Which Equipped Polynucleotide Deposition System with Many Globule Dispensers is Contained, The initial globule pattern distributed from the dispenser of above-mentioned a large number is used. Whether if much error indication occurs further, a cause may be in the same globule dispenser by the step to evaluate and said assessment [ that deposition of each array will be carried out, and ] An approach given in the above 5 in which the step which changes said initial pattern is contained so that the same globule dispenser may not be used when it becomes clear that a cause may be in the same globule dispenser.

10. It is Equipment for Manufacturing Polynucleotide Array on Substrate. (a) The deposit of the array of the fluid globule which contains a polynucleotide on said substrate is carried out. The polynucleotide deposition system which offers the target pattern of the spot containing a polynucleotide which may differ from a actual deposition pattern, (c) The imaging system which catches the image of the actual pattern of said spot, (d) Control said deposition system and the deposit of the globule of said array is carried out. Make said imaging system catch said actual pattern, and the processor which compares said actual pattern with said target pattern of the spot containing a polynucleotide is included. Equipment containing the sensor with which it was equipped including the transporter which moves the head retainer which receives a fluid distribution head, and said head retainer to said deposition system to said substrate so that it might move to said imaging system by said transporter.

11. If it Operates according to Target Actuation Pattern Based on Criteria Actuation Parameter The deposition equipment which offers the probe of the form of a feature so that a target array pattern may be made on a substrate is used. At least one operational parameter is inspected. the approach of manufacturing the address possible array of a biopolymer probe on said substrate according to

said target array pattern -- it is -- (a) -- Said target actuation pattern which produces the difference with said target array pattern and the actual array pattern which are different in each according to various features on said substrate will be used. The step which searches for the error from a reference value, and by drawing a different correction actuation pattern from said target actuation pattern based on said error, and using said correction actuation pattern, if the (b) error is detected The approach containing the step to which it is made for the difference with said target array pattern and said actual array pattern to decrease.

12. An approach given in the above 11 said whose difference is the size of the reactant by which the deposit was carried out in order to manufacture a feature or said feature.

13. Distribution Head Equipped with Multi-nozzle Which Distributes Fluid Globule Containing Probe or Probe Precursor to Deposition Equipment, With that the migration system by which one side of said distribution head and said substrate is moved to another side, and said array is manufactured is included in case a globule is distributed from said head, and said actuation pattern Actuation of said migration system being controlled and said operational parameter Dynamic positioning of said substrate, Or an approach given in the above 11 inspected by inspecting the globule pattern which is the location of said distribution head or a nozzle, and was beforehand distributed from said substrate, said distribution head, said nozzle, or said head.

14. If it Operates according to Target Actuation Pattern Based on Criteria Actuation Parameter Produce a probe so that a target array pattern may be made on a substrate. At least one operational parameter is detected. the equipment which manufactures the address possible array of a biopolymer probe on said substrate according to said target array pattern -- it is -- (a) -- Said target actuation pattern which produces the difference with a actual array pattern which is different in each according to various features on said substrate, and by which the deposit was carried out to said target array pattern will be used. If an error is detected by the sensor which searches for the error from a reference value, and the (b) aforementioned sensor Equipment containing the processor to which it is made for the difference with said target array pattern and said actual array pattern to decrease by drawing a different correction actuation pattern from said target actuation pattern based on said error, and using said correction actuation pattern.

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

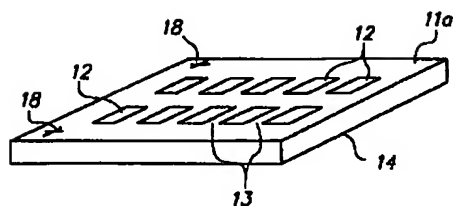
- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

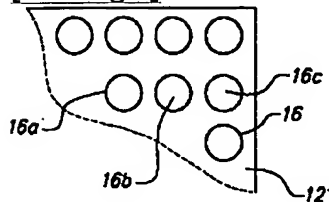
**DRAWINGS**

---

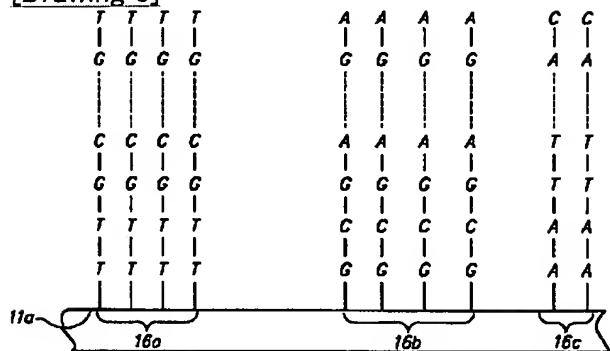
[Drawing 1]



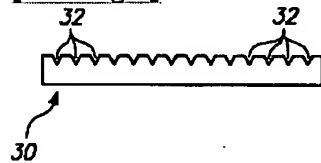
[Drawing 2]



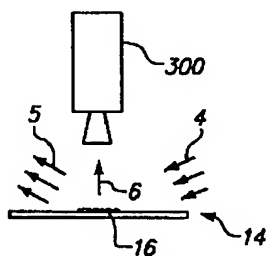
[Drawing 3]



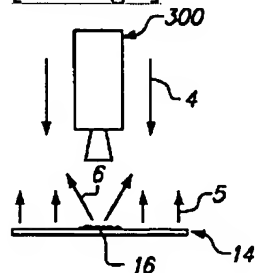
[Drawing 5]



[Drawing 6]



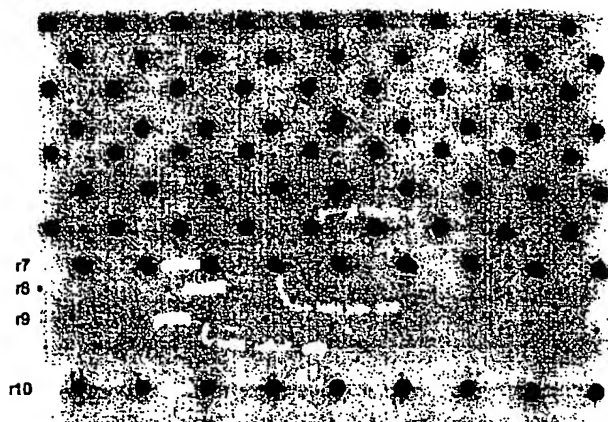
[Drawing 7]



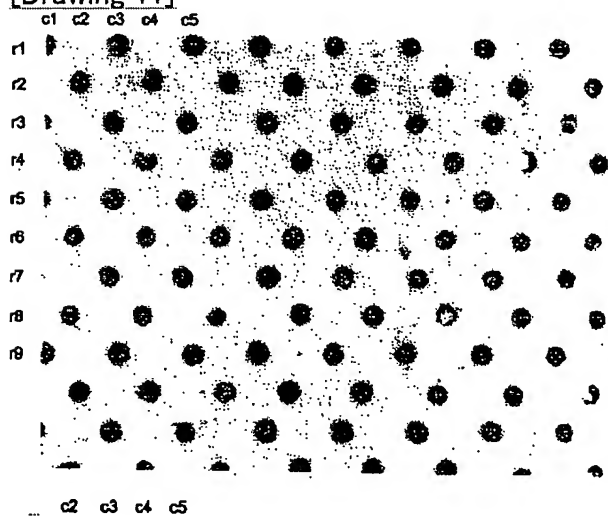




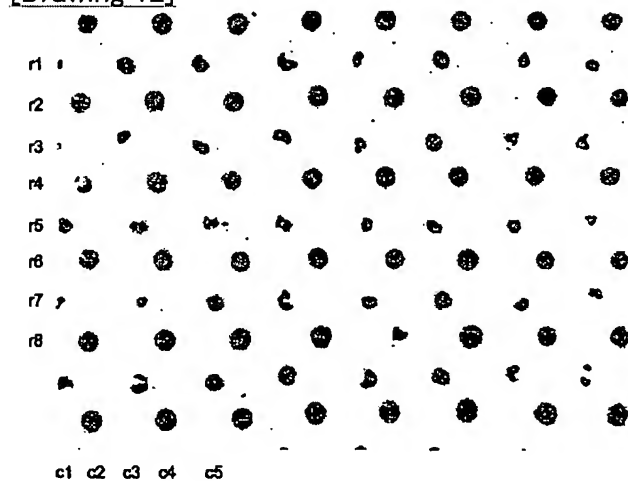
BEST AVAILABLE COPY



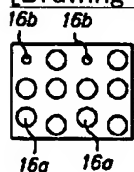
[Drawing 11]



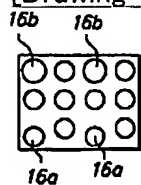
[Drawing 12]



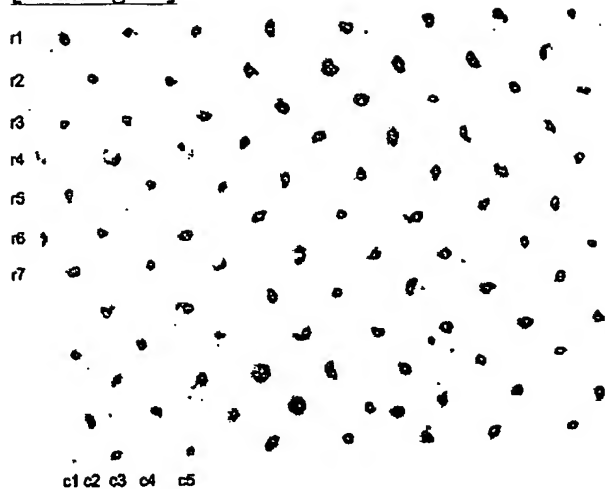
[Drawing 18]



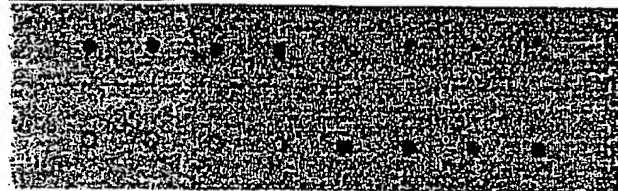
[Drawing 19]



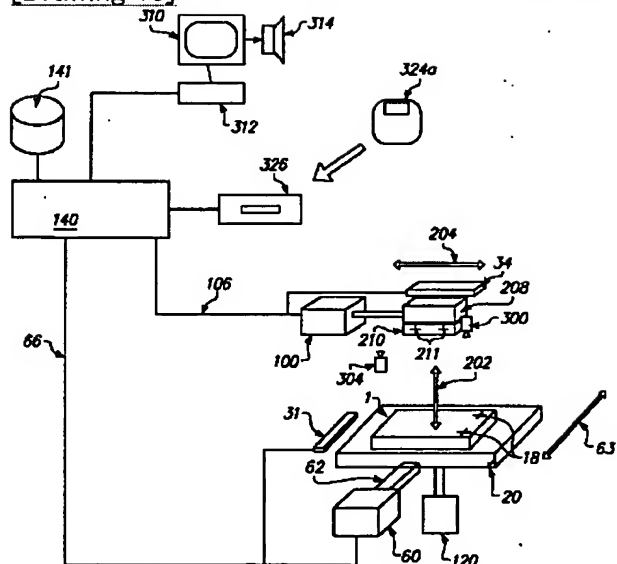
[Drawing 13]



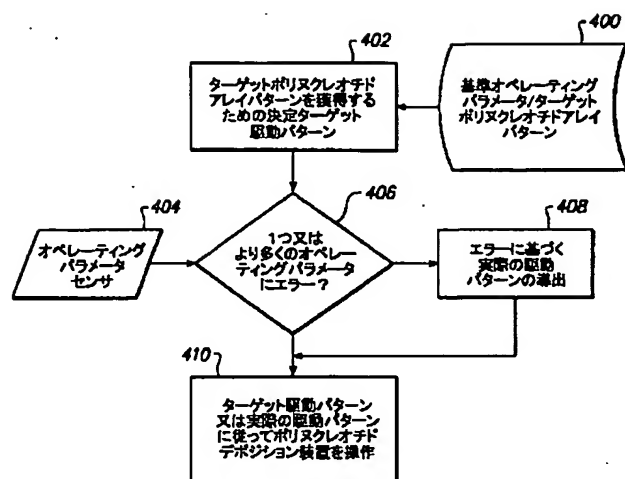
[Drawing 14]



[Drawing 15]



[Drawing 16]



[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-21558

(P2001-21558A)

(43)公開日 平成13年1月26日(2001.1.26)

(51)IntCl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	M
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A
C 1 2 N 15/09		G 0 1 N 1/10	N
G 0 1 N 1/10		31/22	1 2 1 P
31/22	1 2 1	33/566	

審査請求 未請求 請求項の数1 OL (全 23 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000-126767(P2000-126767)

(22)出願日 平成12年4月27日(2000.4.27)

(31)優先権主張番号 3 0 2 8 9 8

(32)優先日 平成11年4月30日(1999.4.30)

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(31)優先権主張番号 3 5 9 5 2 7

(32)優先日 平成11年7月22日(1999.7.22)

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(71)出願人 399117121

アジレント・テクノロジーズ・インク

AGILENT TECHNOLOGIE  
S, INC.アメリカ合衆国カリフォルニア州パロアル  
ト ページ・ミル・ロード 395

(72)発明者 ビーター・ジー・ウェブ

アメリカ合衆国カリフォルニア州94025,  
メンロ・パーク, ウィロウ・ロード・345

(74)代理人 100063897

弁理士 古谷 馨 (外2名)

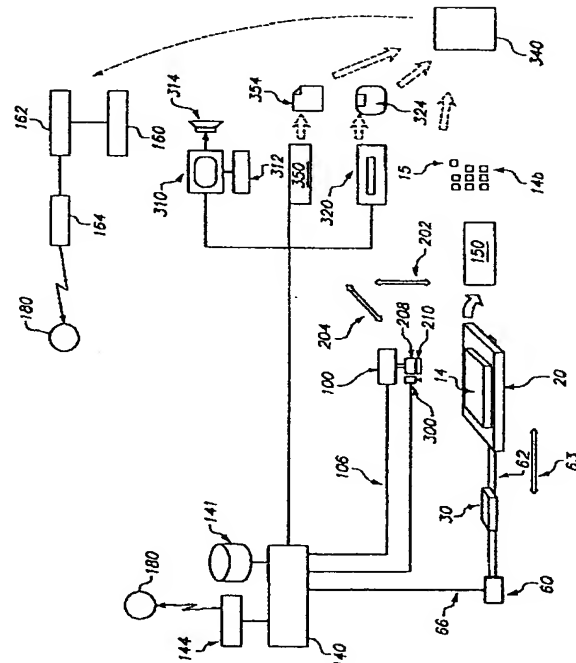
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ポリヌクレオチドアレイの製法

(57)【要約】

【課題】 基板上にポリヌクレオチドアレイを製作する方法を提供する。

【解決手段】 (a)ポリヌクレオチドデポジションシステムを作動させて、前記基板上にポリヌクレオチド含有する流体小滴のアレイをデポジットし、乾燥すると、ポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット・パターンを提供するステップと、(b)前記システムによってデポジットした小滴が乾燥するのに十分な時間を経過させ、実際のパターンの乾燥スポットが生じるようにするステップと、(c)前記実際のパターンを観察するステップと、(d)前記実際のパターンと、ポリヌクレオチドを含有するスポットの前記ターゲット・パターンを比較するステップ、とを含む方法。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 基板上にポリヌクレオチドアレイを製作する方法であって、

(a)ポリヌクレオチドデポジションシステムを作動させて、前記基板上にポリヌクレオチドを含有する流体小滴のアレイをデポジットし、乾燥すると、ポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット・パターンを提供するステップと、

(b)前記システムによってデポジットした小滴が乾燥するのに十分な時間を経過させ、実際のパターンの乾燥スポットが生じるようにするステップと、

(c)前記実際のパターンを観察するステップと、

(d)前記実際のパターンと、ポリヌクレオチドを含有するスポットの前記ターゲット・パターンを比較するステップ、とを含む方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アレイ(arrays)に関するものであり、とりわけ、診断、スクリーニング、遺伝子発現解析、及び、他の用途において役立つ、DNAアレイなどのポリヌクレオチドアレイに関する。

## 【0002】

【従来の技術】ポリヌクレオチドアレイ(DNAアレイまたはRNAアレイなど)は、既知のところであり、例えば、診断またはスクリーニング用ツールとして用いられている。こうしたアレイには、基板上に所定の構造をなすように配置された、通常は異なるシーケンス(sequence)のポリヌクレオチドからなる領域(スポットまたはフィーチャーと称される場合もある)が含まれている。こうしたアレイは、ある試料にさらされると、ある観察された結合パターンを示す。この結合パターンは、例えば、試料中の全てのポリヌクレオチド・ターゲット(例えば、DNA)に適合するラベル(蛍光化合物のような)によってラベル付け(labeling)を行い、アレイにおける蛍光パターンを正確に観察することによって検出することが可能である。シーケンスの異なるポリヌクレオチドが、所定の構造に従って正しくデポジットさせられたものと仮定すると、観察される結合パターンは、試料の1つ又はより多くのポリヌクレオチド成分の存在及び/または濃度を表すことになる。

【0003】バイオポリマーアレイは、生体内原位置合法(in situ synthesis method)を用いるか、あらかじめ取得したバイオポリマーのデポジション(deposition、堆積)を利用して、製作する(fabricate)ことが可能である。生体内原位置合法には、米国特許第5,449,754号に記載のペプチドアレイを合成するための方法、並びに、WO98/41,531号及びそれらで引用されている参考文献に記載のポリヌクレオチド(とりわけ、DNA)を合成するための方法が含まれる。こうした生体内原位置合法は、基本的に、(a)基板上の所定の位置上に保護

モノマーの小滴をデポジットして、適切に活性化させた基板表面(または、あらかじめデポジットさせた保護解除モノマー)、と結合させ(link)；(b)デポジットされたモノマーを保護解除して、続いてデポジットされた保護モノマーと反応できるようにし；(c)結合のために別のモノマーをデポジットさせること、からなる小滴をデポジットするシーケンス(sequence)の繰り返し(iteration)とみなすことが可能である。完成したアレイの異なる領域が異なる所望のバイオポリマーシーケンスを有することができるようにするために、いずれの1つの繰り返しの間でも、基板上の異なる領域に異なるモノマーをデポジットさせることができる。各繰り返し毎に、酸化ステップ及び洗浄ステップといった、1つ又はより多くの追加中間ステップが必要とされている場合がある。これらのデポジション方法は、基本的に、バイオポリマーを連結させることができるように、適正に活性化された基板上の所定の位置にバイオポリマーをデポジットさせることを包含する。基板の異なる領域にシーケンスの異なるバイオポリマーをデポジットさせることによって、完成されたアレイを得ることが可能である。洗浄または他の追加ステップを使用することも可能である。

【0004】ポリヌクレオチド、とりわけ、全オリゴマまたはcDNAのようなDNAのデポジション技術分野において既知の典型的な手法は、ピンの先端などの1つ又はより多くの小滴ディスペンサー、あるいは開放毛細管に少量のDNA溶液を充填し、ピンまたは毛細管を基板表面に接触させることである。こうした手法については、米国特許第5,807,522号に記載されている。流体が表面に接触すると、流体の一部が転移される。ピンまたは毛細管は、アレイ上にスポット(spot)するための次のタイプのDNAをピックアップする前に洗浄されなければならない。このプロセスは、多くの異なるシーケンスについて繰り返され、最終的に、所望のアレイが製作される。あるいは、又、インク・ジェット・ヘッドの形態の小滴ディスペンサーにDNAを充填して、基板に噴射することが可能である。こうした技法については、例えば、PCT公開公報WO95/25,116号及びWO98/41,531号、及び、その他に記載がある。この方法は、非接触デポジション(non-contact deposition)の利点がある。さらに他の方法には、Biodot装置(Biodot equipment)(米国カリフォルニア州アーヴィンのBio-Dot inc.から入手可能)などの、ピペット式容積式ポンプ(pipetting and positive displacement pumps)が含まれる。

【0005】アレイ製作において、アレイに利用可能なDNAの量は、通常、極めてわずかであるが、高価である。テストに利用可能な試料の量も、通常極めてわずかであり、従って、アレイ上の多数の異なるブローブに対して同じ試料を同時にテストすることが望ましい。これらの条件は、多数の極めて小さく、間隔の密なスポットを備えたアレイの使用を必要とする。こうしたアレイに

おいては、スポットが、実際に存在すること、所望のパターンをなすように正確に配置されること、正しいサイズであること、及び、DNAがスポット内に均一にコーティングされることが重要になる。

【0006】次に、スポット・エラーを容易に検出できるようにアレイを製作し得ることが有用である。さらに、エラーが存在する場合、ある態様では（例えば、それによって、アレイの使用中に、エラーを補償することが可能になるような）、エラーの定量化が可能であることが有用である。さらに、小滴のデポジットに続いてさえ生じる可能性のあるエラーの検出及び／又は定量化が可能であれば、さらに有用である。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、多くの要因によって、スポット位置エラーまたはその他のスポット・エラーが生じる可能性のあることを理解している。例えば、小滴分配中に、基板に対する期待される小滴ディスペンサ位置が、製作公差(manufacturing tolerances)または振動のためにわずかに変位する可能性がある。また、1つ又はより多くのディスペンサが、その耐用期間中のある時期に誤動作を生じ、配分する小滴が並はずれて小さいか、全く配分されなくなる可能性がある。さらに、本発明では、ターゲット位置に小滴が正しくデポジットしても、完全に乾く前に、振動、及び、おそらくは、基板表面の疎水性及びその他の要因の変動のために、ターゲット位置から移動する可能性のあることも十分に理解されている。従って、デポジット直後の小滴位置を評価するだけの方法では、乾燥したスポットの実際の最終位置を検出できない可能性がある。さらに、本発明では、オペレータが、ポリヌクレオチド（とりわけDNA）を要求される溶液の形態で提供することができないという可能性のあることも十分に認識されている。また、ポリヌクレオチドが増幅反応（周知のPCR増幅法など）によって作られる場合、さまざまな理由から、その技法が、時にはうまくゆかない可能性もあり、通常は、成功を確認するために、別の分析ステップが必要になるであろう。デポジット直後の小滴の位置を観察するだけの方法を使用すると、こうしたオペレータまたは反応の失敗の兆候は簡便に得られないであろう。

【0009】従って、本発明は、基板上にポリヌクレオチドアレイを製作する方法を提供する。この方法には、乾燥すると、あるターゲット・パターンをなすポリヌクレオチド含有の乾燥スポットを提供するために、ある配列のポリヌクレオチドを含有する流体小滴を基板上にデポジットすることを包含する。1つのアレイに小滴をデポジットするために使用できる任意のデバイスまたは装置が、この目的を達成するためのデポジションシステムとして用いることが可能である。従って、ターゲット・パターンが、目的のパターンまたは所望のパターンである。システムによってデポジットされた小滴が乾燥し

て、実際の乾燥したスポット・パターンを生じるように、十分な時間が経過させられる。その後、実際のパターンが観察される。即ち、実際のパターンの少なくとも1つの特性（特定の位置における乾燥スポットの存在など）が、例えば、乾燥した実際のスポットを備える基板のイメージを獲得することによって決定される。実際のパターンとターゲット・パターンの比較が行われる。これによって、実際のパターンの決定された特性が、対応するターゲット・パターンの特性と比較される（例えば、特定の位置における乾燥スポットの実際の有無が、ターゲット位置と比較される）ことが参照される。比較結果を表示する信号が発生され得る。ターゲット・パターンと実際のパターンには、とりわけ、ターゲット位置及び寸法を含ませることが可能であり、パターン比較には、イメージからの実際の乾燥スポット位置または寸法とポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット位置または寸法との比較を含ませることができる。

【0010】流体小滴の少なくともある部分は、典型的にそれぞれの異なるポリヌクレオチドが含有されている。1つ又はより多くのポリヌクレオチド流体は又塩も含み得る。十分な量の塩が存在すると、ポリヌクレオチドのイメージングが強化される。即ち、塩が存在する場合、乾燥スポット中におけるポリヌクレオチドの有無の識別が容易である。とりわけ、ポリヌクレオチドがDNAである場合、塩が存在すると、潜在的なポリヌクレオチド流体のエラー（オペレーターまたは反応の失敗に起因するDNAの不在といった）の確認が容易になる。ポリヌクレオチドは、少なくともヌクレオチド6個又は10個の長さとすることもできるし、あるいは、少なくともヌクレオチド100個又は1,000個の長さとすることも可能である。ポリヌクレオチドは、RNA、DNA（例えば、cDNA）とすることもできるし、あるいは、以下に述べるような合成のバックボーン(backbone)を含有することも可能であり、そして、一方、典型的には一本鎖になるが、二本鎖ポリヌクレオチドを含むことも可能である。イメージ捕捉中に、乾燥スポットの多くの特性のうちいずれか1つをイメージング(imaging)することが可能である。例えば、可視光または他の光を用いるといった方法で、乾燥スポットの光散乱特性をイメージングすることもできるし、あるいは、乾燥スポットの蛍光特性をイメージングすることもできる。

【0011】典型的な操作において、デポジションシステムは、異なる基板上あるいは同じ基板上に複数のポリヌクレオチドアレイを製作するように操作される。本発明は又、あるアレイに関する1回又はより多くの比較結果が所定の許容差を超える際、そのアレイに関連したエラー表示を格納することも意図するものである。エラー表示（「エラー・データ」と称される場合もある）は、単に何らかのエラー（例えば、特定のスポットの位置決めに誤りがあるといった）表示である場合もあれば、あ

るいは、エラーの大きさの表示（例えば、位置決めに誤りがあるスポットの実際の位置）を含む場合もある。このエラー表示は、いくつもの方法で使用され得る。例えば、それを用いて関連アレイを排除することが可能である。こうして、最終的にエンド・ユーザに供給されるアレイにおいて、低エラー割合が維持される。エラー表示をある媒体に書き込み、その媒体とアレイを物理的に関連づけることが可能である。代替案では、エンド・ユーザに供給できるのは、関連アレイの識別子だけである。これは、ある媒体にエラー識別子を書き込み（人間及び  
10 /または機械に読み取り可能な文字で）、その媒体とアレイを物理的に関連づけることによって実施可能になる。識別子も、対応するエラー表示と共にメモリに記憶することが可能である。こうして、アレイのユーザーは、後で、アレイに関連した媒体に書き込まれた識別子を用いて、メモリからエラー表示を検索することが可能になる。追加として、または、代わりになるべきものとして、この方法には、さらに、あるアレイに関する1回又はより多くの比較結果が、所定の許容差を超えるとエ  
20 ラー状態を表示し、デポジションシステムの先の動作が自動的に停止し、可視または可聴警報を発生することを含むことが可能である。これによって、オペレーターによるエラー源の調査及び修正が可能になり、許容できないエラーをもったアレイのそれ以上の複製を回避することが可能になる。追加として、または、代わりになるべきものとして、これによって、既に製作されたアレイにおける少なくともいくつかのタイプのエラーを修正することも可能になる（例えば、所定のパルス・ジェットが、噴射できないか、または、噴射ミスを生じた場合、別のパルス・ジェットを用いて、正しく小滴をデポジ  
30 ャットさせることが可能になる）。

【0012】流体分配ヘッドが、複数小滴ディスベンサを備えていて、複数エラー表示が発生する（同じアレイまたは異なるアレイについて）場合、この方法には、さらに、同じ小滴ディスベンサに原因があるか否かを評価することを含むことも可能である。この評価結果によって、同じ小滴ディスベンサに原因がある可能性があることが明らかになると、原因となる小滴ディスベンサの表示を含む、可視オペレータ警報（CRT上におけるよう  
40 な）または可聴オペレータ警報（合成音声のような）を発生させることが可能である。この表示は、例えば、原因となる小滴ディスベンサの直接表示（例えば、原因となる小滴ディスベンサの物理的位置の形をとる）とすることが可能である。オペレーターは、この情報を用いて、例えば、ヘッドが取り替えを必要としているか否かを評価し、あるいは、そのディスベンサによって分配されるようにあらかじめ選択された溶液にエラーがある（例えば、ポリヌクレオチドの濃度がかなり間違っているために、ポリヌクレオチドが不在の可能性がある）か否かをチェックすることが可能である。代替案として、  
50

この表示は、ディスベンサによって分配されるようにあらかじめ選択され溶液にエラーの可能性のあることを示唆することによって、間接的表示とすることも可能である。

【0013】分配ヘッドが、複数小滴ディスベンサを備えており、デポジションシステムに、制御プロセッサが含まれている場合、制御プロセッサは、ディスベンサの少なくとも一部に同じ流体が充填される、あるパターンをなすように、ディスベンサの充填を命じることが可能である。例えば、2つ又は6つで1セットの複数セットのディスベンサを備えたヘッドの各ディスベンサ・セット毎に、同じ流体を充填することが可能である。この状況において、複数エラー状況が発生すると、制御プロセッサは、エラー表示のパターンとディスベンサの充填パターンを比較する。プロセッサは、これに基づいて、そのエラー表示が、1つ又はより多くの小滴ディスベンサと、ポリヌクレオチドを含有する流体のエラーのいずれに原因があるかを評価することが可能である。例えば、プロセッサによって、同じ流体を充填されたあるセットの同じ小滴ディスベンサからエラーが繰り返されるが、そのセットを構成する他のディスベンサからはエラーがないと判定される場合、これは、特定の小滴ディスベンサの誤動作の形をとる、小滴ディスベンサの潜在的エラーが存在することを示すものと解釈することが可能である。一方、同じ流体を充填されたあるセットの全ての構成ディスベンサからエラーが繰り返される場合には、これは、流体に潜在的エラーが存在することを示すものと解釈することが可能である（例えば、期待濃度のポリヌクレオチドが含まれていない）。

【0014】複数エラー表示の評価によって、複数小滴ディスベンサ・ヘッドの同じ小滴ディスベンサに原因がある可能性がある（すなわち、疑わしい）ことが明らかになる場合、この方法には、疑わしい小滴ディスベンサが用いられないように、ヘッドからの初期デポジションパターン（例えば、制御プロセッサによって系統化またはアクセスされた可能性のある）を変更することが含まれる。それにもかかわらず、疑わしいディスベンサが小滴をデポジットさせたであろう基板に対する同じパス時  
40 か、あるいは、別のパス時かはともかく、ヘッドにおいて別のディスベンサを用いて、以前疑わしいディスベンサによって要求されたデポジションを実施することによって、ターゲットアレイパターンを得ることが可能である。

【0015】本発明は、さらに、本発明の方法の任意の1つを実行することが可能な装置を提供する。実施態様の1つでは、基板上にポリヌクレオチドのアレイを製作するための本発明の装置には、既述のようなポリヌクレオチドデポジションシステムが含まれる。実際のパターンのイメージを捕捉するため、イメージング・システムが設けられる。イメージング・システムには、小滴（本



発明においてどちらを利用することが所望されるかによって決まる、乾燥状態か液体状態の何れか)の位置または他の特性(サイズのような)に関する空間情報を提供することが可能な任意のシステムを含むことが可能である。プロセッサは、デポジションシステムを制御して、アレイをなす小滴をデポジットさせ、小滴を乾燥させて、実際のパターンを生じさせるための所定の時間の経過後、イメージング・システムに、実際のパターンのイメージを捕捉させる。プロセッサは、実際のパターンとターゲット・パターンの比較を行う。デポジションシステムには、それぞれが流体の小滴を基板に分配することが可能な複数ジェットを備えるヘッドを含むことが可能である。各ジェットには、オリフィスを備えたチャンバと、作動させると、オリフィスから小滴を噴出するエジェクタが含まれている。

【0016】プロセッサは、装置の残りの部分に、本発明の方法の任意の1つが必要とするステップの任意の1つを実行させるように構成することが可能である。これらのステップには、デポジションシステムを操作して、複数ポリヌクレオチドアレイをデポジットさせるステップと、イメージング・システムに、こうしたアレイの1つ又はより多くのイメージを捕捉させるステップと、こうしたアレイの比較を実施するステップと、デポジションシステムを操作して、検出されたエラーを修正するステップと、複数エラー表示が生じると、デポジションシステムの後続作業を自動的に停止させるステップと、出力装置によってオペレータ警報の任意の1つを発生するステップと、上述の小滴ディスペンサ及びポリヌクレオチドを含有する流体のエラーを評価するステップと、初期分配パターンを変更するステップの任意の1つが含まれる。

【0017】本発明は、さらに、ポリヌクレオチドのような生体部分(biological moieties)のアレイを担持する基板を備えたキットを提供する。このキットには、アレイにおける1つ又はより多くのエラーを記述するエラー・データを担持する媒体が含まれている。媒体は、特に、機械可読媒体(コンピュータによる読み取りが可能な光学または磁気ディスク、テープ、または、他の媒体)とすることが可能である。

【0018】本発明の装置及び方法を任意に利用して、ヌクレオチド・モノマ(ポリヌクレオチドアレイを製作するためにインシチュ(in situ)・プロセスに利用可能な)またはタンパク質のような他の成分のアレイを製作することが可能である。さらに、エラー表示及び1つ以上のエラー表示に作用する任意の後続ステップ(遠隔ユーザによる修正を含む)は、代わりに、スポット位置を検出する他の手段(デポジットした液体小滴のイメージング手段のような)と共に使用することが可能である。しかし、本明細書に記載の理由から、実際の乾燥したスポットの1つ又はより多くのイメージをを使用するのが

望ましい。

【0019】本発明はその後さらに、別の態様において、デポジション装置を用いて、ターゲットアレイパターンに従って基板上にバイオポリマー・ブローブのアドレス可能アレイ(addressable array)を製作する方法を提供する。デポジション装置は、装置の基準動作パラメータ(nominal operating parameters)に基づくターゲット駆動パターンに従って動作させると、基板上にターゲットアレイパターンをなすブローブを生じさせる。この方法には、装置の少なくとも1つの動作パラメータについて基準値(nominal value)からのエラーがないかどうかを検査することが含まれている。このエラーは、ターゲットアレイパターンと実際のデポジットアレイパターンとの相違を生じさせるターゲット駆動パターンを利用する結果となる。エラーが検出されると、エラーに基づいて、ターゲット駆動パターンとは異なる修正駆動パターンを導き出し、修正駆動パターンを用いることによって、ターゲットアレイパターンと実際のアレイパターンとの相違が減少するようにする。この方法は、例えば、同じ基板上の全部より少ないフィーチャー(多数アレイか、単一アレイかはともかく)が、ターゲットアレイパターンと実際のデポジットアレイパターンとの間の特定の相違によって影響を受ける場合に適用することが可能である。

【0020】この方法には、修正された駆動パターンに従ってデポジション装置を動作させることを含むことも可能である。さらに、本発明は、さまざまなタイプのバイオポリマー、または、ペプチド及びDNAまたはRNAのようなポリヌクレオチドを含む、他のさまざまな化学的部分(chemical moieties)でさえ、これらをデポジットさせるために使用することができる。従って、本発明のさまざまな追加実施態様は、本明細書に記載のバイオポリマー・ブローブを化学的部分に置き換えることによって説明することが可能である。ターゲット駆動パターンは、初めにデポジション装置のメモリに保存しておくことが可能であり、修正された駆動パターンも、任意により、メモリに保存することが可能である(例えば、その導出後または導出中に)。特定の構成の1つでは、デポジション装置には、ブローブまたはブローブ前駆物質(例えば、モノマー)を含有する流体小滴を分配する分配ヘッド(dispensing head)と、ヘッドから小滴が分配される際、分配ヘッドと基板の少なくとも一方をもう一方に対して移動させ、アレイが製作されるようにする移送システム(transport system)が含まれている。この場合、駆動パターンによって、移送システムの動作が制御される。修正された駆動パターンの保存は、分配装置を動作させる前に実施することが可能である。代替案として、アレイを製作するブローブのデポジション時に、検出エラーに基づいて、ターゲット駆動パターンに基づく少なくとも1つのデポジション装置コンポーネントに

対する命令を修正することによって、修正駆動パターンを導き出すことが可能である。例えば、ターゲット駆動パターンに基づく命令を上記分配ヘッドに送ることができるが、その命令は、あるやり方で実際にヘッドを駆動する前に、検出されたエラーに基づいて修正される。この構成では、従って、修正駆動パターンが、装置の動作中に導き出される。

【0021】デポジットした実際のアレイパターンに影響を及ぼすであろう、1つ又はより多くの任意のパラメータから、少なくとも1つの動作パラメータを選択することが可能である。例えば、こうしたパラメータには、分配ヘッドまたは分配装置の他のコンポーネントの位置、分配ヘッドまたは基板の位置を検出するために用いられるエンコーダの正確度、移送システムが、コマンド（例えば、対応する基準移動軸(nominal axis of movement)からの実際の移動の偏差）に応答して、基板またはヘッドを期待位置まで移動させる能力の正確度、あるいは、複数ノズルの分配ヘッドにおけるあるノズルの位置の位置が含まれる。「位置(position)」には、線形位置、並びに、1つのコンポーネントの他のコンポーネントに対する配向が含まれており、絶対量または相対量とすること（例えば、ヘッドにおける1つの分配ジェット、そのヘッドにおける他ジェットまたは基板に対する位置）が可能であるという点に留意されたい。従って、位置には、ディスペンサの配向（パルス・ジェットの場合、パルス・ジェットの軌道に対応する）が含まれている。パラメータは、直接検査することもでき（例えば、移送システムまたはノズルの移動を検査することによって）、また、間接的に検査することも可能である（例えば、装置の前のデポジションによる実際の結果を検査し、予想結果と比較することによって）。こうした検査は、所定のアレイの製作中に実施することもできし、あるいは、例えば、テストデポジション（「テスト・プリント」と称される場合もある）または前回のアレイデポジション（直前のアレイデポジションなどの）といった、前回のデポジションの間（又は前回のデポジションから）装置から獲得することも可能である。

【0022】本発明の方法の他の態様によれば、ターゲット駆動パターンは、デポジション装置のメモリに記憶され、少なくとも1つの動作パラメータに基準値からのエラーが存在すると、修正駆動パターンが、ターゲット駆動パターンから導き出され、修正駆動パターンを用いることによって、ターゲットアレイパターンと実際のアレイパターンの間の相違が減少することになる。

【0023】本発明は、1つ又はより多くの態様において、前記いずれかの方法に関して説明したタイプのものとすることができる、装置をも提供する。こうした装置には、1つの態様として、ターゲットアレイパターンと実際にデポジットされたアレイパターンとの相違を生じさせるターゲット駆動パターンを利用することになる基

準値からのエラーに対し少なくとも1つの動作パラメータを感知するためのセンサが含まれる。この装置は、センサデバイスによってエラーが検出されると、そのエラーに基づいて、ターゲット駆動パターンとは異なる修正駆動パターンを導き出すプロセッサも備えており、この修正駆動パターンは、これを用いることによってターゲットアレイパターンと実際のアレイパターンとの相違が減少する。

【0024】装置は、又、ターゲット駆動パターンを保存するため、プロセッサによるアクセス可能なメモリを備え得る。そしてプロセッサにおいてエラーが検出されなければ、ターゲット駆動パターンに従って装置を動作させる。プロセッサは、さらに、任意に修正駆動パターンをメモリに保存することもできる。あるいは、又、プロセッサは、上述のように、検出されたエラーに基づいて、ターゲット駆動パターンに基づく少なくとも1つの装置コンポーネントに対する命令に修正を加えることによって、アレイを製作するブローブのデポジション中に、修正駆動パターンを導き出し得る。装置は、さらに、既述のように、プロセッサによって制御される分配ヘッドと移送システムを備える得る。さまざまなパラメータは、やはり既述のところである。

【0025】他の態様では、装置は、基板上にターゲットアレイパターンをなすようにブローブを生じさせる、装置の基準動作パラメータに基づくターゲット駆動パターンを記憶するためのメモリを備える。装置のこの態様は、既述のタイプのエラー表示を受信して、修正駆動パターンを導き出すプロセッサも備える。

【0026】本発明は、さらに、既述の1つ又はより多くの装置タイプに使用することが可能なコンピュータ・プログラム製品を提供する。コンピュータ・プログラム製品には、コンピュータにロードされると、プロセッサに命じて、上述のステップを実行させるコンピュータ・プログラムが記憶されるコンピュータ可読記憶媒体が含まれる。

【0027】本発明の方法、装置、及び、キットによれば、いずれか1つ又はより多くの有効な利点が提供され得る。例えば、エラー（スポットがデポジットしないとか、スポット位置のエラーといった）が見つかった、デポジションシステムは、製作プロセス中に、アレイの再加工を行うことが可能である（例えば、無スポットの形のエラーが見つかった位置にスポットをデポジットさせるための別のジェットを用いることによって）。また、アレイがエラー（スポット位置エラーまたはポリヌクレオチドの濃度エラーといった）に伴って作製される場合、本発明の方法及び装置によって、所望の場合には、アレイの製作または使用中に、その存在を補償することができるほど十分にこのエラーを識別することができる。塩をも含有する、ポリヌクレオチド含有溶液（緩衝液など）は、ポリヌクレオチドが全く、あるいはほとんど存

在しない溶液からとりわけ容易に区別され、エラーの存在及びタイプの評価をいっそう助ける。アレイは、ターゲットアレイパターンに近い実際のアレイパターンになるように製作することも可能である。さらに、本発明は、比較的信頼性が高く、過剰なコストがかからない。

【0028】

【発明の実施の形態】本明細書において、相反する意図が示されない限り、下記の用語は、表示された特性を表すものとする。「バイオポリマー」は、1つ又はより多くの型の繰り返し単位を含むポリマーである。バイオポリマーは、生物学システムにおいて見いだされるものであり、特にペプチドまたはポリヌクレオチドを含み、加えて、このような化合物は、アミノ酸またはヌクレオチド類似体または非ヌクレオチド類から構成されるか、または、これらを含む。これには、従来のバックボーンが、非自然発生または合成バックボーンで置き換えられたポリヌクレオチド、及び、1つ又はより多くの通常塩基が、Watson-Crick型の水素結合相互作用に参加することが可能な合成塩基で置き換えられた核酸が含まれる。ポリヌクレオチドは、一本鎖または複数鎖構造を包含し、1つ又はより多くの鎖は、互いに完全にアライメントがとれている場合もあれば、いない場合もあり得る。「ヌクレオチド」は、核酸のサブユニットを表しており、ホスフェート基、5炭素糖、及び、含窒素塩基、並びに、こうしたサブユニットの類似体(analog)を包含する。このような類似体には、ポリマーの形(ポリヌクレオチドのような)で、2つの自然発生ポリヌクレオチドと類似したシーケンス特定のやり方で、自然発生ポリヌクレオチドとハイブリッド製作することが可能な、サブユニットの機能類似体(合成のもの、自然発生のものいずれも)が含まれる。例えば、これらには、米国特許第5,948,902号、及び、出所を問わずそこで引用された参考文献(その全てが、参考までに本明細書において援用されている)に記載のPNA及び他のポリヌクレオチドのサブユニットが含まれている。すなわち、「バイオポリマー」は、DNA(cDNAを含む)、RNA、及び、オリゴヌクレオチドを包含する。「オリゴヌクレオチド」は、一般に、長さがヌクレオチド約10~100個分のヌクレオチド・マルチマー(multimer)を表し、一方、「ポリヌクレオチド」は、任意の数のヌクレオチドを有するヌクレオチド・マルチマーを包含する。「バイオモノマー」は、同じまたは他のバイオモノマーと結合してバイオポリマー(例えば、その一方または両方が除去可能な保護基を有してもよい2つの結合基を有する単一アミノ酸またはヌクレオチド)を製作し得る単一ユニットを表す。バイオモノマー流体またはバイオポリマー流体は、それぞれ、バイオモノマーまたはバイオポリマーを含む液体(典型的には溶液)を表す。「アレイ(array)」は、相反する意図が示されない限り、特定のバイオポリマー部分(moieties)(例えば、異なるポリヌクレオチド

シーケンス)を有する不連続の領域である1次元または2次元いずれかの構成を含む。本明細書全体を通じて、「上方」、「下方」、及び、「その」といった言葉が、重力に関する装置の特定の配向に関連して用いられているということも認識されるであろう。しかし、重力に関して、装置またはそのコンポーネントのいずれか1つの他の動作配向も可能であることは理解されよう。本明細書において、パルス・ジェットから分配される「小滴」が意味するのは、ただ単に、パルス・ジェットの単一パルス(エジェクタの単一起動に対応)で分配される個々の少量の流体(大抵は約1,000pL未満)を表しているにすぎず、この用語はこの個々の少量の流体のいずれか特定の形状を要するものではない。「スポット」が使用される場合、文脈によっては、分配された小滴を乾燥させることによって生じる基板上の乾燥スポットを表している場合もあれば、まだ乾燥していない分配された小滴から生じる基板上の湿潤スポットを表している場合もある。「流体」は、本明細書では、液体を表すために用いられる。1つのアイテムが他のアイテムから「遠隔」であるというのは、それらが少なくとも異なる建物内にあり、少なくとも1マイル、少なくとも10マイル、または、少なくとも100マイルは離れ得ることを表す。

【0029】以下、本発明を添付図面について説明する。理解を容易にするため、可能な限り同一の参照数字が、図面に対し共通な同一の要素を指示するのに使用されている。

【0030】最初に、図1~図3を参照すると、典型的に、本発明は単一基板14の全表面にわたって多数の同一アレイ12(図1には、その一部だけしか示されていない)を製造する。ただし、所与の基板上に製作されるアレイ12は、同一である必要はなく、そのいくつかまたは全てが異なる場合もあり得る。アレイ12の各アレイは、基板14の表側11a上に多数のスポットまたは領域16を含む。典型的なアレイ12は、100~100,000の領域を含み得る。領域の全てが異なる場合もあれば、その一部または全てが同じ場合もある。各領域は、特定のアレイを有する所定のポリヌクレオチド、または、所定のポリヌクレオチド混合物を担持する。この概略が、図3に例示されているが、ここでは領域16は、異なるポリヌクレオチドアレイを担持するものとして示されている。

【0031】図4を参照すると、この装置は、基板14を装着できる基板ステーション20を備える。図4において、装着される基板は、基板14aとして識別され、一方、基板ステーション20に既に装着済みの基板は、基板14bとして識別される(これらは、両方とも、包括的に基板14として識別され、基板14bは後述のように切断されている)。基板14はガラス製である場合が多いので、基板ステーション20には、基板14にあまり高い圧力をかけずにこれを保持するため、適切な真空源(図示せず)に接続された真空チャックを備えることができる。装填

ステーション30(load station)が、基板ステーション20から間隔をあけて配置される。装填ステーション30は、ヘッド210に装填するための少量の異なる流体を保持することができる領域を備える、任意の構造とすることが可能である。例えば、装填ステーション30は、親水性領域において異なる小滴を保持するための別個の疎水性領域と親水性領域を有するガラス表面とし得る。代替案として、可撓性のマイクロタイター・プレート(microtitre plate)を使用することも可能である。図において、装填ステーション30の上方表面には、バイオポリマー流体の多数の個別小滴をその表面上に保持しておくのを補助するための小さいノッチ32が設けられている。ノッチ32または個々の流体の小滴を保持するための他の領域の数は、少なくともプリンタ・ヘッド210の貯蔵室の数に等しく(それを越えることも可能である)、ヘッド210のオリフィス214とアライメントがとれるように間隔をあけて配置されている。

【0032】分配ヘッド210は、ヘッド・リテーナ208(head retainer)によって保持される。ヘッド210は、ポジショニング・システム(positioning system)によって、装填ステーション30あるいは基板ステーション20のいずれかの方に向くように配置することが可能である。ポジショニングシステムには、上記ステーションのそれぞれに接続されたキャリッジ62、ライン66を介してプロセッサ140によって制御されるトランスポータ60、及び、ライン106を介してプロセッサ104によって制御される第2のトランスポータ100が含まれる。トランスポータ60及びキャリッジ62は、矢印63の方向に移動させることにより、分配ヘッド210と向き合うステーション20及び30のいずれかの1軸位置決めを行うために使用され、一方、トランスポータ100は、垂直方向202または方向204において、ヘッド210の位置の2軸調整を提供するために使用される。さらに、一旦、基板ステーション20とヘッド210が向き合う配置になると、その配置を使用して、典型的には、装着された基板14を横切って、走査線毎に、ヘッド208の走査が行われる(他の走査構成を利用することも可能であるが)。しかし、適切な構造を備えたトランスポータ60及び100の両方、あるいはいずれか一方を使用して、ステーションのいずれかに対するヘッド210の必要な位置決め(上記走査を含む)を実施することが可能である。従って、本願書において、ある構成要素(ヘッド210など)の別の構成要素(ステーション20及び30のいずれか一方など)に対する「位置決め」と記載される場合には、もちろん、いずれかの構成要素または両方の組み合わせを移動させることによって、必要な移動を達成することが可能であることは理解されよう。

【0033】ヘッド・リテーナ208、従って、ヘッド210は、パージング流体源(source of purging)(図示せず)及び適合する制御圧力源と連絡し得る。さらに、パージング・ステーション及びクリーニング・ステーショ

ンを設けて、ヘッド210の内側と外側の両方をクリーニングすることが可能である。ヘッド210は、インク・ジェット・タイプのプリンタに一般に用いられているタイプとすることが可能であり、例えば、平行する2つの列のそれぞれに150個の小滴分配オリフィスと、300個のオリフィスに連絡している、ポリヌクレオチド溶液を保持するための6つのチャンバと、チャンバ内において、対応するオリフィスに向かい合う位置に配置300のエジェクタを備え得る。各エジェクタは、プロセッサ140の制御下において加熱素子として作用する電気抵抗器の形態をとる(代わりに、圧電素子を用いることも可能であるが)。接続されたエジェクタ及びチャンバの一部を備える各オリフィスは、対応するパルス・ジェットの範囲を限定する。従って、この構成の場合、300個のパルス・ジェットが存在するが、もちろん、例えば、所望に応じて、ヘッド210のパルス・ジェットを増減させる(例えば、パルス・ジェットを少なくとも10または少なくとも100)ことも可能である。この場合、エジェクタに単一電気パルスを印加することによって、小滴が対応するオリフィスから分配される。上記構成において、一般に、6つのインク溜容器(reservoirs)からなる各グループの約20のオリフィス(オリフィスの多くは、使用されておらず、グルーで塞がれている)が、同じ流体を分配する。ヘッド210のいくつかの構成要素は、部品番号HP51645Aとしてヒューレット・パッカード・カンパニーから入手可能な市販のサーマル・インク・ジェット・プリントヘッドの部品から改造することが可能である。

【0034】インク・ジェット印刷技術において周知のように、パルス・ジェットの単一起動事象において噴射される流体量は、とりわけ、オリフィス径、オリフィス長(オリフィスにおけるオリフィス部材の厚さ)、付着室のサイズ、及び、加熱素子のサイズを含む、いくつかのパラメータの1つ以上を変更することによって制御可能である。単一起動事象中に噴射される流体量は、一般に、約0.1~1,000pL、通常は、約0.5~500pL、大抵は、約1.0~250pLの範囲内である。流体がチャンバから噴射される一般的な速度は、約1m/sを超え、通常は、約10m/sを超え、約20m/s以上もの速さにすることも可能である。オリフィスが、エジェクタの起動時に、受け表面に対して移動中である場合、材料の実際の付着(デポジション)位置が、オリフィスに関する視野方向における起動時の位置ではなく、所与の距離及び速度について予測可能な位置になるのは明らかであろう。

【0035】スポット・サイズは、約10μmである最小値から約1.0cmである最大値までの範囲の幅(すなわち、円形のスポットの場合には径)を有し得る。極めて小さいスポット・サイズまたは特徴のあるサイズが所望される実施態様の場合、その幅が、約1.0μm~1.0mm、通常は、約5.0μm~500μm、大抵は、約10μm~200μmの範囲内の幅を有する小さいスポットをなすよう

に、本発明に従って材料をデポジットさせることが可能である。

【0035】この装置には、デポジット小滴が乾燥して、スポットが製作された、基板ステーション20上の基板14の1つ又はより多くのイメージを捕捉するカメラ300を含むイメージング・システムを有する検査ステーションをさらに備える。カメラ300は、基板全体14にわたるイメージの捕捉を容易にするため、ヘッド・リテーナ208（従って、ヘッド300）と共に移動するように取り付けられているが、所望の場合には、適合するカメラ300を固定位置に取り付けることも可能である。しかし、カメラ300から高解像度のイメージを得ることが必要とされ、また、一般的な基板は約12"×12"とすることがので、カメラ300が、所与の基板14における全アレイ12の要求される解像度のイメージを同時に生じることはおそらく不可能である。従って、カメラ300を精密に移動させることが要求される。ヘッド210と共に移動させるためのカメラ300の装着は、トランスポート100によって既に与えられた精密な移動を利用する。もちろん、受光素子（ミラーなど）をヘッド210と一緒に移動するように取り付け、光をセンサに向けるように配置すれば（例えば、他の可動及び／または固定ミラーを利用して）、カメラの光センサは他の位置に取り付けることができる潜在的可能性を有する。任意の適合するアナログまたはデジタル・イメージキャプチャデバイス(image capture device)（ライン・バイ・ライン・スキャナを含む）をカメラ300として利用することが可能であるが、もし、アナログ・カメラが用いられる場合、プロセッサ300には、適合するアナログ／デジタル変換器を備えるべきであり、所望であれば、さらに2つ又はより多くのカメラを使用することも可能である。プリンタ350、ディスプレイ310、スピーカー314、及び、オペレータ入力装置312と共に、ディスク・ドライブ320の形態のライタも設けられている。ライタ320は、ポータブル記憶媒体324（例えば、光または磁気ディスク）に書き込み可能な、光または磁気ライタ（例えば、CDまたはディスク・ドライブ）とすることが可能である。オペレータ入力装置312は、例えば、キーボード、マウス等とすることが可能である。プロセッサ140は、メモリ141にアクセスし、プリント・ヘッド210（とりわけ、中のエジェクタの起動）、位置決めシステムの動作、プリント・ヘッド210の各ジェットの動作、カメラ300からのイメージの捕捉、ライタ320、プリンタ350、ディスプレイ310、及び、スピーカ314の動作を制御する。メモリ141は、磁気、光、または、固体記憶素子（磁気または光ディスクまたはテープまたはRAM または、他の任意の適合デバイス）のような、プロセッサ140がデータを記憶し、検索することが可能な、任意の適合するデバイスとすることが可能である。プロセッサ140には、本発明によって要求されるステップを全て実行するように適正なプログ

ラミングを施された汎用デジタル・マイクロプロセッサ、または、要求される機能を実施する任意のハードウェアまたはソフトウェアの組み合わせを含み得る。

【0037】基板14は、任意の所望の寸法を有し得る。しかし、カメラ300は、十分な解像度を有し、アレイの各スポットを弁別して、観察できなければならない。カメラ300がヘッド・リテーナ300共に移動することによって、基板全体14にわたる走査を行い、各アレイ12の各スポット16の良好なイメージが得られるように、十分な解像度で複数イメージを捕捉するのが容易になる。カメラ300は、約1～100マイクロメートル、より一般的には、約4～10マイクロメートルのピクセル・サイズをもたらず解像度を備えることが望ましい。

【0038】図6～図8に示すように、カメラ300及び付属する光源（図示せず）に関するさまざまな構成を利用することが可能である。例えば、図6の場合、光源によって、基板14に対してある角度をなす入力光4が生じる。この構成の利点は、反射光5が基板14の表面から同じ角度で反射されるので、ガラス基板14が、カメラ300にとって暗く見える点にある。しかし、スポット16、とりわけ、その中の乾燥した塩結晶は、散乱光6の形で入射光4の一部を散乱させ、前記散乱光はカメラ300に送られる。これによって、プロセッサ140は、カメラ300から高コントラストのイメージを得ることが可能になる。図7には、代替構成が例示されている。図7の場合、入力光4は、基板14に対して垂直である。基板14の表面からの反射光5は、まっすぐに光源に送り返され、基板14の非被覆領域からカメラ300に極めて明るいイメージが与えられる。しかし、乾燥スポット16（とりわけ、その中の乾燥した塩結晶）によって、散乱光6が生じ、スポット16は、カメラ300にとって暗く見える。図6の構成と同様、図7の構成の構成によって、高コントラストのイメージが生じる。ポリヌクレオチドを含有しない乾燥スポット（ただし、その他は同じ）に対してポリヌクレオチドを含有する乾燥スポットの可視度を高めるために利用可能な任意の特定のタイプの塩の量は、様々な濃度の対象とする塩及びポリヌクレオチドを含有する乾燥スポットのイメージと、ポリヌクレオチドがない点を除けば同じ組成の乾燥スポットのイメージを比較することによる実験によって容易に決定することが可能である。後述の理由から塩の使用が望ましいが、上記構成の任意の1つにおいて、塩の代わりに、乾燥スポット中の光を散乱させる他の成分を使用し得ることは明らかである。

【0039】図8には、第3の構成が例示されている。この構成の場合、入力光4は、図7と同様、基板14に向けて直角に送られる。しかし、この場合、ポリヌクレオチド流体には、各スポット16によって、励起入力光4とは波長の異なる光6がカメラ300に送り返されるように、すでに蛍光色素が加えられている。カメラ300は、フィルタを使用して蛍光スポット16からその波長の光だ

けを検出することができる。図8の構成には、塩結晶が存在しなくても、スポット16が容易に検出されるという利点がある（すなわち、この構成では、ポリヌクレオチド溶液中の塩に頼っていない）。さらに、図8の構成の場合、アレイ12のスポット16は、試料に曝露された後及び観察される結合パターンの走査直前にイメージすることができる。ユーザは、その後、結果情報を利用して、結果を廃棄または修正することができる。

【0040】次に、本発明の方法による図4の装置の操作について以下に説明する。まず、メモリ141には、ターゲット・パターン（各スポットに関するターゲット位置及び寸法を含む）をなすように異なるポリヌクレオチドのスポット16をデポジットさせるため、ヘッド210の操作及び座標走査移動(co-ordinating scanning movement)を行うための初期小滴分配パターンが保持されているものと仮定する。この初期小滴分配パターンには、それに合わせて、ポリヌクレオチド溶液が各パルス・ジェットに装填されることになる命令（すなわち、「装填パターン」）が含まれている。この初期小滴分配パターンは、ターゲット・スポット・パターンに基づいており、適切な情報源（ポータブル磁気または光媒体、または、遠隔サーバ）から入力された可能性もあるし、あるいは、ターゲット・スポット・パターン及びヘッド210のパルス・ジェット構成に基づいてプロセッサ140によって決定されたものかもしれない。さらに、異なるバイオモノマーまたはバイオポリマーを含有する流体（または他の流体）の小滴が、装填ステーション30のそれぞれの領域（前述のタイタ・プレートのウェル、または、ノッチ32など）に配置されているものと仮定する。この配置は、パルス・ジェットの全てに装填するのに必要な体積を備えるガラス・ロッドを用いて、装填ステーション30に小滴の手動または自動ビベティングまたはスポッティングによって達成され得る。ノッチ32上における配置パターンは、オペレータの知識によって決定するか、または、自動スポッティング・システムを制御することが可能な、あるいは、手動スポッティングの場合には、ディスプレイ310によってオペレータに適正な指示を与えることが可能なプロセッサ140によって決定することが可能である。以下のシーケンス(sequence)の操作は、相反する指示が行われない限り、オペレータによる初期起

【0041】任意の所与の基板14に関する操作は、基本的に次の通りである。(i)ヘッド210にポリヌクレオチドを含有する溶液の第1のセットを装填する（例えば、所与のヘッドには、n個の異なる構成溶液を保持することが可能である）；(ii)多数のアレイの個々上への第1のセットのターゲット・パターンの提供を求める方法で、ヘッド210から基板14または1セットの基板に小滴を分配する；及び(iii)要求される全ての溶液が基板14に分配されるまで、第2のセット及びそれに後続するポリヌ

クレオチドを含有する溶液のセットを用いて、ステップ(i)から始まる前述のシーケンスを繰り返す（例えば、各アレイが $m \times n$ 個の構成要素を有する場合、シーケンスは $m$ 回繰り返されることになる）。1つ又はより多くのイメージを捕捉して比較を行う検査は、所望に応じて、上記手順により、交互にあるいは多数回実行することができる。例えば、各サイクルのステップ(ii)の後で検査を実行することが可能である。所与の基板14の全てのアレイに対する検査を済ませてから、エンド・ユーザに対して出荷するのが望ましい。以上のステップについては、さらに詳細に後述することにする。

【0042】ヘッド210の装填シーケンスの間、プロセッサ140は、位置決めシステムに命じて、装填ステーション30上の適合するそれぞれの小滴に対して整合(aligned)がとれ、向かい合い、隣接するように、オリフィスと装填ステーション30とが向かい合うようにヘッド210を配置する。前述のように、いずれかの位置決め操作の間、トランスポート60による1つの軸に沿った移動、及び、トランスポート100による他の2つの軸に沿った移動によって、要求されるステーションと向かい合う位置にヘッド210を配置できる。プロセッサ140は、ヘッド210内の圧力を制御して、ヘッド内のチャンバ内部に各ポリヌクレオチド溶液をオリフィスを介して引抜き(drawi ng)により装填する。

【0043】基板14は、オペレータによる手動によって、あるいは、任意に、例えば、プロセッサ140などで制御される適切な自動駆動装置（図示されず）によって、基板ステーション20上に取り付けられる。

【0044】次に、デポジション・シーケンス(deposit ion sequence)を開始して、基板上にポリヌクレオチドを含有する流体の小滴の所望のアレイをデポジットし、基板上において、それぞれのターゲット位置に、それぞれのターゲット寸法で、ターゲット・パターンに基づく乾燥小滴が提供される。このシーケンスにおいて、プロセッサ140は、位置決めシステムにヘッド210の位置決めを実施させて、基板ステーション20、特に、ヘッド210と基板14の間に適正な距離を開けて取り付けられた基板14に向かい合うようにする。次に、プロセッサ140は、位置決めシステムに命じて、ヘッド210が基板14全体にわたって走査線毎に（または他の所望のパターンで）走査を行うようにし、一方、ヘッド210内のエジェクタの起動を調整して、ターゲット・パターンに従って小滴が分配されるようにする。必要または所望の場合、プロセッサ140は、ヘッド210が、ターゲット・パターンに従って小滴をデポジットさせ、基板14上に全アレイ12が製作されるまで、装填及び分配シーケンスを1回又はより多く繰り返すことが可能である。例えば、任意のあるアレイ12におけるスポット数は、少なくとも10、少なくとも100、少なくとも1,000、あるいは、少なくとも100,000にさえなる可能性がある。



【0045】この時点において、小滴分配シーケンスは完了する。次に、デポジションシステムによってデポジットした小滴が乾燥するように、十分な時間が経過した後、実際の全アレイパターンの1つ又はより多くのイメージがカメラ300及びプロセッサ140によって捕捉される。上記経過時間の一般的な値は、少なくとも約1秒の場合もあれば、あるいは、少なくとも約1分の場合もある。この時間は、小滴デポジットがデポジションステーション20においていつ完了したかを認知するプロセッサ140によって測定することができる。デポジションシーケンスの間、もし全ての小滴が、初期デポジションパターンに従って正しくデポジットされ、それ以上の移動を生じることなく乾燥した場合、ポリヌクレオチド・スポットのターゲットアレイパターンが得られる。しかし、実際には、上述のような要因のため、実際のスポット・パターンとターゲット・パターンは異なる可能性がある。従って、乾燥時間が経過すると、プロセッサ140は、基板14b上における実際のパターンの1つ又はより多くのイメージを捕捉する。ここで留意されるべきは、カメラ300または他の撮像装置に、絶えず基板14b又はその不在を継続的に検分させることができるということである。この文脈においてイメージを「捕捉する」というのは、ただ単に、この場合、プロセッサ140が、分析のため、カメラ300または他の撮像装置からイメージを得るということを表しているだけのことにすぎない（例えば、所定の乾燥時間の経過後、プロセッサ140が、カメラ300から使用のための単一フレームを選択できる）。代替案として、所定の乾燥時間の経過後、プロセッサ140は、カメラ300に信号を送り、さらに後述するように、プロセッサ140が解析のために使用する単一フレームを捕捉させ得る。捕捉されたイメージは、プロセッサ140によってメモリ141に記憶することができる。

【0046】プロセッサ140は、次に、今や両方ともメモリ141に格納されている、捕捉されたイメージ内に含まれる実際のスポット・パターンとターゲット・パターンの比較を行う。このパターン比較は、スポット位置と寸法（各スポットの面積など）を特に包含し得る。プロセッサ140は、比較結果に基づいて信号を発生する。この信号は、例えば、対応する実際のスポットの位置に対する各ターゲット・スポットの位置の差（ターゲット・スポット位置と実際のスポット位置の重なり度によって測定することが可能である）を表した値とすることが可能である。この信号には、さらに、実際のスポットとターゲット・スポットのサイズの差を含むことも可能である。これらの位置及び寸法比較結果信号のそれぞれの値は、所定の許容差と対照してテストすることが可能である。実際のスポットの全比較結果値が、許容差内に含まれる（例えば、位置及びサイズ値が許容差内に含まれる）場合、そのスポットは、それ以上テストしなくても許容可能とみなされ（すなわち、エラーがないとみなさ

れ）、比較結果を記憶する必要はない。実際のスポットに、許容差を超える1つの比較結果値が含まれる場合、そのスポットにはエラーがあるとみなされ、エラー表示が、基板14b上の特定のアレイの識別子に関連づけてメモリ141に記憶される。記憶されたエラー表示には、特定のアレイにおけるスポット位置の識別子、及び、エラーのタイプ及び大きさが含まれる。例えば、スポット識別子以外に、エラー表示によって、特定のスポットが、基板上における他のスポットに対して識別された位置または基準位置に実際に配置されていること、あるいは、そのスポットが、所定の値の間違った面積を備えていることを識別することが可能である。留意すべきは、この時点において、任意により、許容可能とみなされたスポットの表示を記憶して、メモリ141に、各アレイにおける全ての実際のスポットの完全な実際のパターン（すなわち、「マップ」）が格納されるようにすることもできる点である。要するに、メモリ141には、従って、全てのスポットに関するエラーが格納されることになるが、任意によりこのマップには許容可能とみなされた全てのスポットに関する情報を納めることも可能である。

【0047】次に、14bなどの基板は、典型的に（必然ではない）カッター150（手動または自動で操作可能）によって所望の個数に切断され、それぞれ、1つ又はより多くのアレイを担持する分割セクション（セクション15など）が、さらに、それぞれのパッケージ（パッケージ340など）に送り込まれ、遠隔の顧客に配送される。

【0048】上記シーケンスは、所望する場合多数の基板14について順に反復することができる。任意のシーケンスにおいて、基板14上における各アレイの実際のパターンのイメージを捕捉し、実際のスポット・パターンとターゲット・スポット・パターン（とりわけ、実際のスポット位置または寸法とターゲットスポット位置または寸法）を比較した後、プロセッサ140は、以下に述べる中の任意のもので応答することが可能である。

【0049】プロセッサ140に、エラーに対していくつかある方法の任意の1つで応答するようにあらかじめプログラムしておくこともできるし、あるいは、ディスプレイ310において、いくつかの異なる応答オプションをオペレータに提示し、入力装置312によって、オペレータの所望の応答オプションが選択されるようにすることも可能である。特定の実施例では、プロセッサ140は、第1レベル及び第2レベルのエラー・テストで操作し得る。第1レベルのエラーは、所定の許容差内にあるスポット・エラーとみなし得る。第2レベルのエラーは、配列内の所定のスポット数（1つ又はより多く、あるいは10以上といった）が、1つ又はより多くの許容差を所定の量だけ超える場合に生じるものとみなすことが可能である。例えば、第2レベルのエラーは、アレイ内の多数のスポットがエラーを有する場合、または、より少ない

数のスポットが、所定の量だけ許容差を超えるエラーを有している場合に生じるものとみなし得る。この実施(implementation)の場合、第1レベルのエラーは、関連するアレイ(または、同じ基板上の少なくともいくつかのアレイ)が、それでも有効である場合において、「許容可能」とみなされるエラーであり得る。一方、第2レベルのエラーは、そのアレイの使用を要しない(すなわち、拒絶される)とされるほど厳しいものとみなされる。基板14上の1つ又はより多くのアレイに第1レベルのエラーがある場合、プロセッサ140は、ドライブ320によって、これらのエラーの識別子がポータブル記憶媒体324に書き込まれるようにすることができる。代替案として、あるいは、追加案として、これらのエラーの識別子は、プリンタ350によって、機械に読み取り可能な文字(例えば、バーコード)または人間に読み取り可能な文字(例えば、英数字または他の文字)で、用紙354の形態の媒体に書き込むことも可能である。これらの識別子は、スポット・エラー・タイプ及びその大きさを特定する実際のデータを含み得る。あるいは又、これらの識別子は、プロセッサ140によって生成され、実際のエラー・マップと関連づけてメモリ141に記憶される独特な任意の識別子とすることができ、この結果、アレイのエンド・ユーザが識別子を用いて、メモリ141から実際のエラー・マップを検索することが可能になる(例えば、後述するように、通信回線を介して遠隔コンピュータから)。識別子の書き込まれる媒体は、各アレイと任意のこうした媒体を単一パッケージ340として一緒にまとめることによって、セクション15のようなセクションにおける対応するアレイと物理的に関連づけることが可能である。例えば、用紙354は、基板14の裏面に装着可能のように、粘着性のものとして行うことができる。ユーザに提供される基板14が多数のアレイ12を担持するという点で、媒体は、関連する(例えば、アレイ位置または数を基準にして)アレイの識別子を担持する。

【0050】第2レベルのエラーの場合、プロセッサ140には、エンド・ユーザが使用できないように、関連するアレイの拒絶を命じるようプログラムすることができる。これは、何通りもの方法で行い得る。例えば、プロセッサ140は、ディスプレイ310に命令を表示するか、スピーカ314によって命令を伝えることによって、オペレータに命じて、こうした識別されたアレイを手動で拒絶させることができる。オペレータは、例えば、拒絶されるアレイを有する基板14bなどの基板全体を処分することによって、アレイを拒絶することが可能である。あるいは又、自動装置を用いて、基板14を取り扱い、パッケージ340などのそれぞれのパッケージに送り込む場合、プロセッサ140は、拒絶される個々のアレイまたはこうしたアレイを有する基板14全体を廃棄物ビン(bin)に送り込むことができる。個々のアレイ及び基板14のそれぞれの部分が、1つ又はより多くのアレイを担持するセク

ション(セクション15など)に分割される(例えば、カット150による切断)場合、プロセッサ140は、第2レベルのエラーを有するアレイの識別子を記憶し、その位置を追跡して、分割後、そのアレイを担持する断片を廃棄物ビンに送り込む。

【0051】さらに、第2レベルのエラーの場合、あるいは、任意の選択されたエラーについて、オペレータが所望する場合(ディスプレイ310に示された選択画面に基づいて、入力装置312で選択することによって)、装置の動作を自動的に停止させ、ディスプレイ310またはスピーカ314によって可視または可聴オペレータ警報を発生させることが可能である。この警報には、エラー・タイプの識別子及びその大きさを含み得る。

【0052】同じアレイまたは異なるアレイに多数のエラーが生じる場合、プロセッサ140は、エラー原因を評価し得る場合がある。プロセッサ140は、とりわけ、ヘッド210にポリヌクレオチドを含有する流体が装填されるパターンと比較させる際、実際のスポット・パターンを使用してこの評価を実施することができる。このプロセスについては、図9を参照することによってより明確に理解することができる。下記の規則が、図9～図13のそれぞれにおける特定のスポットを識別するために使用される。すなわち、例示の各アレイ部分は、行番号(row numbers) (「r」で始まる)と列番号(column numbers) (「c」で始まる)が割り当てられる。1つのスポットの識別子には、図番号と後続する行番号及び列番号が含まれる。例えば、図9のスポット16aは、9r3c2として識別される。

【0053】図9を参照すると、サイズの異なる実線の円は、カメラ300によって捕捉されるイメージによって見得る実際の乾燥スポット16を表している。このアレイ部分は、図9で見た時左から右への1つのパスにおいて、それぞれが8つのパルス・ジェットである2つの行を有する仮想ヘッドによってデポジットされた小滴から製作されたものである。従って、この単純な事例の場合、列c1及びc2は、こうしたヘッドにおける対応するパルス・ジェットからの小滴のデポジションによって製作されたものである。同様に、列c3及びc4は、図9におけるヘッドの右への移動後に、同じ対応パルス・ジェットからの後続のデポジションによって製作されたものである。さらにヘッドを移動させ、作動させることによって、小滴がデポジットされ、列c5及びc6のスポット16が製作された。このヘッドには、図9の列方向に隣接したパルス・ジェットの各対が同じcDNA溶液を有するようなパターンであらかじめ装填された。従って、9r1c1及び9r2c1は、同じcDNAを有するはずである。同様に、例えば、以下の対の構成スポットは、それぞれが同じcDNAを有することになる(各対は、他の対と異なるcDNAを有する可能性がある): 9r5c1/9r6c1; 9r7c1/9r8c1; 9r1c2/9r2c2; 9r3c2/9



r4 c2 ; 9 r5 c2 / 9 r6 c2 ; 9 r5 c5 / 9 r6 c5 ; 9 r7 c5 / 9 r8 c5 他。

【0054】図9において、スポット9 r4 c1（スポット16bとしても識別される）を除けば、全てのスポット16がターゲット位置にあり、通常の矩形アレイを形作っている。プロセッサ140は、実際の乾燥スポット・パターンとターゲット・パターンとを比較することによって、スポット9 r4 c1 がそのターゲット位置17（図9の破線の円によって表示）から変位していることを確認し、変位の大きさ（方向を含む）を計算することが可能である。この変位は、所定の位置許容差を超える変位であると推定され、従って、スポット16bには変位エラーがある。一方、多数の実際のスポット16（スポット9 r2 c1、9 r7 c1、9 r8 c1、9 r2 c2 他）の全面積は、ターゲット面積（例えば、スポット16aによって表される）よりもかなり小さくなる。これらの面積は、所定の面積許容差を超える量だけターゲット面積と異なるものと推定される。

【0055】プロセッサ140は、次に、必要に応じてヘッドの装填パターンと共に、乾燥スポットにおけるエラー・パターンを検査することによって、エラー原因の評価を試みることが可能である。例えば、スポット9 r4 c1 は、エラーのないスポット9 r4 c3 及び9 r4 c5 と同じパルス・ジェットによってデポジットされたものである。従って、任意の事象におけるアレイのこの部分に基づいて（もっと大きい部分になると、代替表示が生じる可能性がある）、スポット9 r4 c1 のエラーがランダムな要因（例えば、振動）によって生じたものであると推定しても、おそらく差し支えないかもしれない。一方、スポット9 r2 c1、9 r2 c3、及び、9 r2 c5 は、それぞれ、面積エラーを示している。これは、パルス・ジェットのエラーである可能性もあり、あるいは、後述のように、パルス・ジェットが正常に機能していても、DNAの不足によって小さいスポット・サイズが生じた可能性もある。しかし、スポット9 r1 c1、9 r1 c3、及び、9 r1 c5 は、何らのサイズ・エラーを示しておらず、隣接パルス・ジェットから分配された同じポリヌクレオチド溶液から製作されているので、そのエラーがその溶液ではなく、単一パルス・ジェットが、スポット9 r1 c1、9 r1 c3、及び、9 r1 c5 の製作の原因となる推定しても差し支えない。ひるがえってスポット9 r7 c1 / 9 r8 c1、9 r7 c3 / 9 r8 c3、及び、9 r7 c5 / 9 r8 c5 を参照すると、これら全てのスポットには面積エラーがある。既述のように、これは、cDNA溶液または原因となるパルス・ジェットのエラーによって生じた可能性がある。しかし、2つの隣接ジェットが失敗する確率は、おそらくわずかであり、これらのスポット・エラーの最も可能性の高い原因は、おそらく、cDNA溶液のエラーである。1つ又はより多くのエラーが第2レベルのエラーとして処理されるか否かに関わらず、前述の評価から決

定されたスポット・エラーのいずれかの最もありそうな原因は、これら原因（例えば、潜在的なポリヌクレオチド含有流体エラー、又は潜在的なパルス・ジェットエラー）による潜在的なエラーとして、ディスプレイ310又はスピーカー314上に報告され得る。

【0056】次に、図10～図13を参照すると、これらは、ポリヌクレオチド溶液（特にcDNA溶液）における失敗が、著しく低減されたスポット面積として現れる得ることを示しており、他の要因は同じままである。すなわち、図10において用いられる溶液を得るために、800mlの水に、175.3gのNaClと88.2gのクエン酸ナトリウムを溶解させて"SSC"緩衝液を作製することができる。pHを、数滴の10NのNaOH溶液で7.0に調整する。量は、水で1リットルに調整され、その結果生じる溶液は、水で1/20の濃度に希釈される。行1～7内にスポットを製作するために用いられる溶液に関しては、cDNA濃度は、 $0.25 \mu\text{g} / \mu\text{l}$ のSSC緩衝液によって提供された。行1～7及び10のそれぞれには、それぞれ異なるcDNAが含まれている。行8及び行9の場合、同じSSC緩衝液が、DNAを添加せずに用いられた。cDNAを含有する全てのスポットについて、直径が約70 $\mu\text{m}$ の円形スポット・サイズが得られるように、同じ量の溶液がガラス基板上にデポジットされた。一方、DNAを含んでいない行8及び9の小滴は、面積がかなり小さい。同様に、図11～図13の全てにおいて同じDNAがSSC溶液に用いられたが、濃度は異なった。すなわち、図11の場合、偶数行（r8など）は、 $0.025 \mu\text{g} / \mu\text{l}$ の濃度を使用するが、各奇数行（r7など）では濃度が $0.25 \mu\text{g} / \mu\text{l}$ のcDNAをそれぞれ使用した。同様に、図12の場合、偶数行（r6など）は、 $0.25 \mu\text{g} / \mu\text{l}$ のDNA濃度を使用し、一方、奇数行（r5のような）は、 $0.001 \mu\text{g} / \mu\text{l}$ のDNA濃度を使用した。図13の場合、偶数行（r4など）は、 $0.005 \mu\text{g} / \mu\text{l}$ のDNA濃度を使用し、一方、奇数行（r5など）は、 $0.025 \mu\text{g} / \mu\text{l}$ のDNA濃度を使用した。同じ濃度においては、異なるcDNAのスポット・サイズにそれほど変化がない点に留意されたい。また、濃度変化が一桁の場合、スポット面積は確実に減少しないが、図10において明らかのように、濃度がはるかに高い小滴の場合、スポット・サイズは著しく減少する。従って、cDNA濃度の顕著なエラー（オペレータのエラーまたは増幅反応の失敗のために、cDNAが存在しない場合など）が、前述の塩溶液において検出され得る。

【0057】図14には、図10～13と同じ方法で製作されたアレイ上の乾燥スポットが例示されている。第1行の左側における最初の4つのスポットは、SSC中における濃度が $0.125 \mu\text{g} / \mu\text{l}$ の第1のDNAを用いて調製された。第1行の右側における最後の4つのスポットは、最初の4つのスポットと同様にして、ただし、DNAなしで（すなわち、SSC溶液だけ）調製された。第2行の左側における最初の4つのスポットは、SSC塩が省かれた、

濃度 $0.50\mu\text{g}/\mu\text{l}$ の第1のDNAを使用した。第2行の右側における最後の4つのスポットは、濃度が $0.125\mu\text{g}/\mu\text{l}$ の第2のDNAを使用した。図14から明らかなように、乾燥スポット中に塩が存在すると、DNAの可視度

【0058】場合によっては、プロセッサ140は、エラーの原因を評価するだけでなく、エラーの補償も行うこともできる。例えば、パルス・ジェットの動作不良の場合、プロセッサ140は、初期小滴分配パターンを変更して、疑わしいパルス・ジェットの使用が回避される新たな分配パターンを製作することが可能である。この新たな分配パターンは、さらに、プロセッサ140によってメモリ141に記憶されて、新たな初期分配パターンになり、その後、別のエラー・パターンによって、別の潜在的なエラー原因が示されるまで（その場合、小滴分配パターンを再び変更することが可能である）、プロセッサ140によって、同じターゲット・パターンのアレイに関する後続の小滴分配が実施される。製作されるアレイ及び分配ヘッドのパルス・ジェット構成に従って、新たな分配パターンは基板に対して初期パターンよりも1回又はより多いヘッドの追加パスを要求できる。

【0059】遠隔顧客は、パッケージ340などのパッケージを受け取ると、適合する条件下（ハイブリッド製作条件など）において、受け取ったセクション15を既知の方法で試料（ラベル付けが可能な）に曝露し得る。結果生じる観察された結合パターンは、リーダー162によって判定することができる。リーダー162は、例えば、既知の方法でラベルの蛍光を検出できるようにし得る。言うまでもなく、デポジションの間、ポリヌクレオチドを含有する流体において第1の蛍光化合物を使用して、カメラ300及びプロセッサ140が、第1の化合物の蛍光に基づいて実際のスポット・パターンを識別できるようにする場合、リーダー162が、ラベルではなく、第1の蛍光化合物の蛍光を検出するのを回避するため、いずれかの蛍光ラベルが、第1の蛍光化合物とは異なるスペクトル（及び、好ましくは実質的な長さ）を発光することが望ましい。この状況において、リーダー162は、特にラベルの蛍光を検出ことが可能な検出器を当然有すべきである。

【0060】リーダー160は、ポータブル記憶媒体324の識別子または用紙354の識別子を読み取ることが可能である。用紙354の識別子が人に読み取り可能な文字である場合、リーダー160は、単なるオペレータ入力装置とすることが可能である。リーダー160によって読み取られた識別子に、エラー・マップの形をなす実際のエラー表示が含まれている場合、リーダー162は、このデータを利用して、観察された結合パターンの初期判定に修正を加えるか、または、エラー・パターンに関して受け取ったエラー表示に基づいて、判定結果を変更することが可能である。例えば、エラー表示が、スポット16に欠陥

があり、使用してはならないというものであれば、リーダー162は、そのスポットからの蛍光に関する判定をスキップすることによって、観察された結合パターンの初期判定を修正することが可能である。あるいは又、上述のように、リーダー160によって読み取られた識別子は、プロセッサ140によって生成され、上述のように、実際のエラー・マップに関連づけてメモリ141に記憶された独特の任意の識別子とすることが可能である。この場合、エラー・マップは、通信チャネル（インターネットを含むネットワークなど）を介して、通信モジュール144及びプロセッサ140と連係して動作する通信モジュール164によって、遠隔メモリ141から検索することが可能である。この構成において、プロセッサ140は、遠隔サーバの働きをする。検索が済むと、リーダー162は、既述のように、エラー・マップを利用して、セクション15の初期読み取りの制御または読み取ったデータの補正を行うことが可能になる。

【0061】上述の特定の実施態様は、もちろん、修正を加えることが可能である。例えば、あるパターンのアレイが所望の場合、図1のアレイ12の編成行及び列とは異なる、さまざまな幾何学アレイの任意の1つを構成することが可能である。例えば、アレイ12は、基板表面全域に一連の曲線行をなす構成（例えば、一連の同心円または半円のスポット）等を施すといったことが可能である。同様に、乾燥スポット16のパターンを図2の編成行及び列から変更して、例えば、基板表面全域にわたる一連の曲線行（例えば、一連の同心円または半円のスポット）等が含まれるようにすることも可能である。

【0062】図15を参照すると、図示の装置は、図4の装置の大部分と同様であり、対応する部分には同じ番号が付されている。図15の装置は、やはり、装填ステーションを備えることができるが、これは、簡略化のため示されていない。この装置には、もう1つのカメラ304の形態をとるセンサ、並びに、位置エンコーダ31及び34も含まれている。基板ステーション20にピンまたは同様の手段（図示せず）を設けて、基板14と基準位置のアライメントがほぼとれるようにすることが可能である。基板ステーション20には、基板14はガラス製の場合が多いので、あまり圧力をかけすぎないようにして、基板14を保持するため、適合する真空源（図示せず）に接続された真空チャックを含むことが可能である。エンコーダ31は、プロセッサ140との通信によって、基板ステーション20（従って、基板ステーション20に正しく配置された場合には、基板14）の正確な位置に関するデータを供給し、一方、エンコーダ34は、ホルダ208（従って、ホルダ208に正しく配置された場合には、ヘッド210）の正確な位置に関するデータを供給する。線形位置に関するデータを供給する、光学エンコーダのような任意の適合するエンコーダを利用することが可能である。図15の装置の場合、基板ステーション20の角度的位置は、プロセッ

サ140の制御下において、軸202周囲で基板ステーション20を回転させることが可能なトランスポート120によって得られる。一般に、基板ステーション20（従って、装着された基板）は、カメラ300で基板14上の1つ又はより多くの標準マーク（とりわけ、標準マーク18）を検分することにより、プロセッサ140によって判定される基板14の観察された角度的位置に应答し、プロセッサ140の制御下において、トランスポート120によって回転される。この回転は、基板14が、分配ヘッド210に対して所定の角度的関係に達するまで続行されることになる。正方形または矩形の基板の場合、一般に、取り付けられた基板14を回転させて、1つのエッジ（縦または横）と軸204に沿ったヘッド210の走査方向とのアライメントがとられることになる。

【0063】ヘッド210の標準マーク及び／またはヘッド210のノズル位置を検分するために、カメラ340が配置されている。典型的な標準マークが、ヘッド210の側部に標準マーク211として見えるように示されているが、実際には、カメラ304によって検分される標準マークは、ヘッド210の下側につけることが可能である。カメラ300の形をとるセンサは、基板上における基準マーキング18の位置（並びに、上述のデポジションスポットの位置）を観察することも可能である。カメラ300及び304は、プロセッサ140との通信を行うが、それぞれ、約1〜100マイクロメートル、より一般的には、約4〜50マイクロメートル、または、1〜5マイクロメートルものピクセル・サイズをもたず解像度を備えているべきである。こうしたカメラに、任意の適合するアナログまたはデジタル撮像装置（ライン・バイ・ライン・スキャナを含む）を使用することが可能であるが、アナログ・カメラが使用される場合、プロセッサ140には、適合するアナログ／デジタル変換器を含むことが望ましい。さらに、別の数のカメラを利用することも可能である。例えば、カメラ300及び304の代わりに、正しい配向及びパラメータをもつ単一のカメラを利用することも可能である。

【0064】上述のように、プロセッサ140には、必要なプログラム・コードを備えたコンピュータ可読媒体によって、後述のように、それに要求される機能の全てを実行するように適正にプログラムされた汎用デジタル・マイクロプロセッサを含むことが可能である。言うまでもないことではあるが、この明細書全体を通じてプロセッサ140などの任意の「プロセッサ」に言及する場合、それには、必要な機能を実施する任意のハードウェア及び／またはソフトウェアの組み合わせが含まれる。例えば、移送システムにエラーがある場合、デポジション装置の移送システムを検査することによって取得した測定エラー・データを用いて、米国カリフォルニア州ランチョ・コルドバのRSF Elektronik社から入手可能なProgrammable Error Correction PKE 80などの装置にプログ

ラムすることによって、修正駆動パターンを得ることが可能である。ターゲット駆動パターンを供給するマイクロプロセッサは、上記プログラムされた装置と共に、本発明の「プロセッサ」として機能する。プログラミング内容は、遠隔のプロセッサ140に供給することもできるし、メモリ141のようなコンピュータ・プログラム製品、または、メモリ141に関連して後述するデバイスの任意の1つを用いた他の何らかの携帯用または固定式コンピュータ可読記憶媒体に、あらかじめ保存しておくことも可能である。例えば、磁気または光ディスク324aは、プログラム内容を格納することができ、ディスク・リーダー326によって読み取ることが可能である。

【0065】次に、図4及び図16に関連して、本発明の方法による、図15の装置の働きについて述べる。まず、メモリ141がターゲット駆動パターンを保持しているものと仮定する。このターゲット駆動パターンは、必要に応じて、装置のコンポーネントを駆動し、基板14上にターゲットアレイ（各スポットに関するターゲット位置及びターゲット寸法を含む）を製作するための命令であり、例えば、トランスポート60及び100に対する移動コマンド、並びに、ヘッド210及び基板14の移動と連係したヘッド210の各パルス・ジェットに対する噴射コマンド、並びに、各パルス・ジェットにどのポリヌクレオチド溶液（すなわち前駆物質）を装填すべきかに関する命令（すなわち、「装填パターン」）を含んでいる。このターゲット駆動パターンは、ターゲットアレイパターンに基づくものであり、適合する情報源（そのどれもが、プロセッサ140との通信を行う、入力装置312、ポータブル磁気または光媒体、または、遠隔サーバなど）から入力される可能性もあるし、あるいは、入力されたターゲットアレイパターン（前述の適合する情報源の任意の1つを用いて）及びあらかじめ分かっている装置の基準動作パラメータ（400）に基づいて、プロセッサ140によって決定された可能性もある（402）。更に異なるバイオモノマー又はバイオモノマー含有流体（又は他の流体の小滴は充填ステーションのそれぞれの区域（図示せず））に置かれていると仮定されるであろう。引続くシーケンスの作業は、相反する指示がない限り、引続く初期オペレータ起動の後、プロセッサ140によって制御される。

【0066】任意の所与の基板14に対し、作業は基本的に下記の通りである：(i)基準動作パラメータ及びターゲット・ポリヌクレオチドアレイパターンに基づいて、ターゲットアレイパターンを得るためのターゲット駆動パターン（既に与えられていなければ）を決定する（402）；(ii)センサ300、304からの動作パラメータ・データ（404）を検査して（406）、ターゲットアレイパターンと、それを用いるとデポジットされるであろう実際のアレイパターンとの間に相違を生じさせるターゲット・パターンを結果として用いることになる、基準値からのエラーを求める；(iii)1つ又はより多くの動作パラメータに

エラーがなければ(406)、ターゲット駆動パターンに従って装置を動作させる；(iv)1つ又はより多くの動作パラメータ(406)にエラーがあれば、プロセッサ140は、エラーに基づいて、ターゲット・パターンから修正駆動パターンを導き出し、修正駆動パターンを用いることによって、ターゲットアレイパターンと実際のアレイパターンとの相違が、ターゲット駆動パターンを用いた場合に生じたであろう相違よりも減少するようにする。

【0067】基準パラメータと実際の検知パラメータとの相違は、所定のしきい値に合致するか、それを超える場合、任意により、単なる動作パラメータにおける「エラー」として分類することが可能である。図15の装置に生じる可能性のある動作パラメータ・エラーの特定の例には、下記の任意の1つ又はより多くが含まれる。

1. エンコーダ31またはエンコーダ34に対する基板14の位置決めが、不正確に行われ得る。

2. エンコーダ34に対するヘッド210の位置決めが、不正確に行われ、あるいは、装置に多数ヘッド210が存在する場合、その1つ又はより多くが互いに不正確に位置決めされ得る。

3. ヘッド210は、非対称（配向エラー）となる場合があるので、そのノズルが、エンコーダ34に対する所望の位置及び／または配向からずれる。

4. エンコーダ31、34が、固有のエラーを有し得る場合があるので、間違った位置を報告する。

5. 基板14、または、エンコーダ31、34のいずれかが、熱膨張で損傷し得る。

6. 基準軸63の方向（ヘッド210の走査方向204に対して直交する）に基板を移動させるために用いられるトランスポート60及びキャリッジ62は、やはり、熱膨張による固有のエラーを有するか、あるいは、基準軸63からはずれて（軸204の方向における非直線的ずれ及び／または軸202の方向における不均一なずれを生じて）動作する可能性がある。さらに、コンポーネントの欠陥によって、トランスポートがアッペ・エラー(Abbe error)を被る可能性がある。

7. ヘッド210のノズルが、意図する角度に対してある角度をなして噴射し得る。上記動作パラメータ・エラーは、プロセッサ140によって検知し、下記のように、実際の駆動マップを導き出すために利用することが可能である。

1. 基板14の実際の位置は、カメラ300で標準マーク18を観察することによって求めることができる。基板ステーション20に異なる基板が繰り返し配置される場合には、このエラーは、その配置毎に求めればよい。

2. ヘッド210の位置は、カメラ304で標準マーク211及び／またはノズル自体を観察することによって求めることが可能である。望ましい実施態様の場合、同じカメラを用いて、この観察及び基板の標準マーク18の観察が行われるが、この方式には、カメラ間の較正が不要になる

という利点がある。

3. 2と同じ。

4. エンコーダのエラーのレーザ干渉計マッピングは、当該技術において確立した方法であり、エンコーダに沿った多くのポイントにおける相対的エラーの測定を可能にする。

5. 熱膨張は、カメラ300で基板の標準マーク18を繰り返し観察することによって、及び、カメラ304、または、任意により2つのカメラで、移動後、ヘッドの標準マーク211を繰り返し観察することによって測定することが可能である。代替案として、サーミスタ(thermistor)を利用し、予測熱膨張を計算することが可能である。

6. トランスポート60及びキャリッジ62の動作エラーは、カメラ300によってマッピングすることが可能であり、熱膨張は、カメラ（または、任意により2つのカメラ）でキャリッジ62の標準マークを観察することによってマッピングすることが可能である。非直線度及び／または均一性は、レーザ干渉計測定によって求めることが可能である。一般に、移送システムにおけるアッペ・エラーのレーザ干渉計測定によるマッピングは、既知の技法である。

7. カメラ（カメラ300など）でテスト・プリント・パターンを観察して、小滴の配置を観察することが可能である。乾燥小滴または液体小滴の観察に適した方法については、上述のところである。

【0068】この装置は、従って、下記のように動作させられる(410)。(a)ヘッド210に第1のセットをなすポリヌクレオチドを含有する溶液またはその前駆物質を装填する（例えば、所与のヘッドによって、n個の異なる構成溶液を保持することができ得る）；(b)ターゲットまたは修正駆動パターンに従って、基板14または1セットの基板にヘッド210から小滴を分配し、多数アレイ12のそれぞれに第1のセットに関するターゲットアレイパターンが製作されるようにする；(c)第2のセット及びその後続セットをなすポリヌクレオチドを含有する溶液またはその前駆物質によって、必要とされる全ての溶液が基板14に分配されるまで、ステップ(i)から始まる前述のシーケンスを繰り返す（例えば、各アレイがm・nの構成要素を備え、あらかじめ合成されたポリヌクレオチドが分配される場合、シーケンスは、m回繰り返されることになる）。任意により、動作パラメータ・データが得られるようにするもう1つの手段として、デポジットしたアレイについて、例えば、カメラ300で1つ又はより多くのイメージを捕捉し、デポジットしたアレイパターンとターゲットアレイパターンを比較することによって、検査することが可能である。上記比較結果の差は、特定のタイプのエラーを示している可能性がある（例えば、ヘッド210の単一ノズルが、ヘッド210の他のノズルに対して間違った配向を施されている）。例えば、検査は、各サイクル毎に、ステップ(c)の後で実施

することが可能である。所与の基板14の全アレイの検査が済んでから、エンド・ユーザに出荷することが望ましい。上記ステップについては、以下でさらに詳述することにする。

【0069】プロセッサ140によって行われる修正の方法については、図17～図19を参照することによってより容易に理解することができる。すなわち、図17は、ターゲット駆動パターンの一部に関するメモリ141内のイメージを表している。このパターンは、 $3 \times 2$ のマトリックスをなす分配ジェットを備えた（図17～図19において、3つのジェットが垂直方向に、2つのジェットが水平方向に配置された）分配ヘッドによって生成されたものであり、従って、全てのジェットの噴射の後、ヘッドを変位させ、さらに、全てのジェットのもう1つの噴射が必要になる。従って、図17は、デポジション装置の全ての関連コンポーネントが、その通常のパラメータに従って動作している（この文脈において、「動作」には、静的か動的はともかく、正しい位置決めが含まれる）場合の、ターゲットアレイパターンの外観に対応する。しかし、プロセッサ140は、カメラ300による前回のテスト・プリントの観察結果に基づき、スポット16aを製作するヘッド210のノズルの相対的配向にエラーがあるものと判定する。同様に、スポット16bを製作するヘッド210のノズルによってデPOSITした流体量にエラーがあるものと判定される。次に、プロセッサ140は、修正駆動パターンを導き出すが、図17には、修正駆動パターンのメモリ内におけるイメージが例示される。この修正駆動パターンには、測定されたエラーの逆が組み込まれる。すなわち、スポット16aの変位（図18において見た場合の上方向）を修正するため、実際の駆動イメージには、ヘッドを図17の基準位置より下方に移動させて（図19において見た場合）、図18の変位を補償する命令が含まれることになる。同様に、フィーチャー16bを製作するジェットによって噴射される予測量（すなわち、基準量）未満の量を修正するため、実際の駆動イメージには、そのジェットが、多数スポットの噴射またはより大きいエネルギーによる噴射を行って（これは、図19において拡大されたフィーチャー16bとして表示）、少量エラーの補償を行うようにさせる命令が含まれることになる。あるいは又、実際の駆動イメージは、所定の許容差を超える可能性のある基準値からの偏差に遭遇すると、ヘッドの別のジェットにスイッチし、それに従って、異なるジェットの異なる位置を補償する命令とすることが可能である。図18に示すエラーは、個々のスポットに関連しているが、他のエラーは、全てのエラーに関連しているので一般的である得る。例えば、基板ステーション20における基板14の位置エラーは、一般的なエラーであり、修正駆動パターンは、ターゲット駆動パターンと同じであるが、このエラーを補償するため、位置決めシステムを基準位置からオフセットする、トランスポータ60、100、1

20の1つまたは任意の組み合わせに対する単一命令などの位置決めシステムに対する1セットのオフセット命令が追加されたものとすることが可能である。

【0070】基板14は、オペレータによって手動、あるいは、任意により、例えば、プロセッサ140の制御を受ける適切な自動駆動装置（図示せず）によって基板ステーション20に搭載される。

【0071】次に、デポジションシーケンスが開始されて、所望のアレイをなすポリヌクレオチドを含有する流体の小滴が基板上にデPOSITされ、上述のように、乾燥小滴がそれぞれターゲット・パターンに従って、それぞれのフィーチャー位置及び寸法になるように、基板上に製作される。既述のように、この場合、プロセッサ140は、ターゲットまたは修正駆動パターンに従って装置を操作する。

【0072】この時点において、小滴分配シーケンスが完了する。

【0073】上述の実施態様の代替案においては、修正駆動パターンは、小滴のデPOSITION開始前に導き出されるのではなく、「実行中に」生成することが可能である。この実施方法の1つでは、修正駆動パターンは、検出されたエラーに基づいて、少なくとも1つのデPOSITION装置のコンポーネントに対するターゲット駆動パターンに基づく命令に修正を加えることによって生成される。これは、ブローブまたはブローブ前駆物質のデPOSITIONの間に実施される。例えば、エンコーダ34は、単にある空間周波数でヘッドにパルスを送るだけのタイプとすることが可能であり、こうした各パルス毎に、イメージ・ファイルが駆動電子回路にどのノズルから噴射させるべきかを命じる。メモリ141の修正駆動パターンを取り出し、エンコーダ・パルスによって正確にプリントさせるのではなく、プロセッサ140によってエンコーダ信号に処理を加えることによって、歪みのないイメージを正確にプリントさせることが可能である。

【0074】本発明の装置、方法、または、コンピュータ・プログラムの場合、エラーが検出されるとターゲットアレイパターンから実際にターゲット駆動パターンを導き出すのではなく、代わりに、単にターゲット・パターン、基準条件及び検出エラーから修正駆動パターンを導き出すことが望ましい。これは、少なくとも、所与のアレイの製作が開始される前に、エラーが検出されると（例えば、既に製作済みのアレイを検査して、動作パラメータを検査した結果として）、こうしたアレイの製作が開始される前、又は、こうしたアレイの製作中に実施することが可能である。さらに、ターゲット駆動パターンは、メモリに保存することもできるし、あるいは、ただ単に実際のアレイ製作中に導き出して、命令として直接装置コンポーネントに送ることも可能である。

【0075】本発明の方法及び装置は、可撓性基板及び剛性基板の両方を含み、さまざまな異なる基板のいずれ

かの表面にバイオポリマーまたは他の成分をデポジットするために使用することが可能である。望ましい材料は、デポジション材料を物理的に支持し、デポジションプロセスの条件及び特定のアレイを使用する場合に遭遇する可能性のある任意の後続処理または取扱いまたはプロセスの条件に耐えるものである。アレイ基板は、単純な構造から複雑な構造に及ぶさまざまな構造の任意の1つをとり得る。従って、基板は、例えば、スライドまたはプレート構造として、矩形または正方形またはディスクのようなほぼ平坦な形状を有し得る。多くの実施態様において、基板は、典型的に縦が約4mm~200mm、通常は、約4mm~150mm、より通常は4mm~125mmの範囲であり、横が約4mm~200mm、通常は、約4mm~120mm、より通常は4mm~80mmの範囲であり、厚さが約0.001mm~5.0mm、通常は、約0.1mm~2mm、より通常は0.2mm~1mmの範囲である。矩形の固体として成形されることになる。アレイの構造は、製造、取扱い、及び、使用上の考慮事項に従って選択することが可能である。

【0076】基板は、様々な材料のいずれか1つから製作することが可能である。例えば、研究及び関連用途に用いるための結合対アレイの生産が所望される場合など、ある実施態様において、基板を製作することができる材料は、原則的には、ハイブリッド化(hybridization)中、低レベルの非特異的結合を示すべきである。多くの状況において、可視光及び/または紫外光に対して透明な材料を用いることも望ましい。可撓性基板については、ナイロンフィルム並びにその誘導体が、特にこの実施態様において有効である場合、関与する材料には、ナイロン(改質と非改質の両方)、ニトロセルロース、ポリプロピレン等が含まれる。剛性基板については、関与する特定の材料には、ガラス、プラスチック(例えば、ポリテトラフルオロエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリカーボネート、その混合物等)、金属(例えば、金、プラチナ等)が含まれる。

【0077】ポリヌクレオチド組成物または他の成分がデポジットされる基板表面は、平滑またはほぼ平坦な場合もあれば、くぼみまたは隆起といった凹凸を備える場合もある。この表面は、望ましい方法で表面特性を修飾する働きをする1つ又はより多くの異なる化合物層で修飾することが可能である。こうした修飾層は、存在する場合、典型的には、厚さが単分子厚~約1mm、通常は単分子厚~約0.1mm、より通常は単分子厚~約0.001mmの範囲にわたることになる。重要な修飾層には、金属、酸化金属、高分子、小有機分子等のような無機層及び有機層が含まれる。重要な高分子層には、ペプチド、多核酸、または、そのミメティック(mimetics)(例えば、ペプチド核酸等)；多糖、リン脂質、ポリウレタン、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリ尿素、ポリアミド、ポリエチレンアミン、硫化ポリアリーレン、ポリシロキサン、ポリイミド、ポリアセテート等が含まれる。高分

子が、ヘテロポリマーまたはホモポリマーとすることができ、それに付加される(例えば、共役させられる)独立した官能部分を有する場合もあれば、有しない場合もある。

【0078】上述の特定の実施態様に対しては、もちろん、様々な修正を加えることが可能である。従って、本発明は、これまでに詳述した特定の実施態様に制限されるものではない。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の方法及び装置によって製作することが可能な、多数(multiple)アレイを担う基板の透視図である。

【図2】 図1の単一アレイの識別可能な個々の領域のいくつかを示す図1の一部に関する拡大図である。

【図3】 図2の一部の拡大断面図である。

【図4】 本発明の装置の概略図である。

【図5】 図4の装置の装填ステーションの拡大断面図である。

【図6】 図4の装置のイメージング・システムのコンポーネントに関するさまざまな構成を示す図である。

【図7】 図4の装置のイメージング・システムのコンポーネントに関するさまざまな構成を示す図である。

【図8】 図4の装置のイメージング・システムのコンポーネントに関するさまざまな構成を示す図である。

【図9】 パターン評価によって、エラーをいかにして表示することができるかを示す、あるアレイの乾燥スポットの拡大略示平面図である。

【図10】 DNA濃度がそれぞれに異なる実際のアレイの乾燥スポットの拡大写真である。

【図11】 DNA濃度がそれぞれに異なる実際のアレイの乾燥スポットの拡大写真である。

【図12】 DNA濃度がそれぞれに異なる実際のアレイの乾燥スポットの拡大写真である。

【図13】 DNA濃度がそれぞれに異なる実際のアレイの乾燥スポットの拡大写真である。

【図14】 塩が存在する効果を示した、図10~図13と同様の写真である。

【図15】 図4の装置と同様の、本発明のもう1つの装置を示す図である。

【図16】 本発明の方法を示すフローチャートである。

【図17】 本発明の方法の作用を示すメモリ・イメージである。

【図18】 本発明の方法の作用を示すメモリ・イメージである。

【図19】 本発明の方法の作用を示すメモリ・イメージである。以下に、本発明の本発明及びその好ましい実施の態様を要約して示す。

1. 基板上にポリヌクレオチドアレイを製作する方法であって、(a)ポリヌクレオチドデポジションシステム



を作動させて、前記基板上にポリヌクレオチドを含有する流体小滴のアレイをデポジットし、乾燥すると、ポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット・パターンを提供するステップと、(b)前記システムによってデポジットした小滴が乾燥するのに十分な時間を経過させ、実際のパターンの乾燥スポットが生じるようにするステップと、(c)前記実際のパターンを観察するステップと、(d)前記実際のパターンと、ポリヌクレオチドを含有するスポットの前記ターゲット・パターンを比較するステップ、とを含む方法。

2. 1つ又はより多くのポリヌクレオチドを含有する流体に、それぞれ、ポリヌクレオチドの溶液と、ポリヌクレオチドのイメージングを強化するのに十分な量の塩が含まれている、上記1に記載の方法。

3. 基板上にポリヌクレオチドアレイを製作する方法であって、(a)ポリヌクレオチドをデポジットするシステムを作動させて、前記基板上にポリヌクレオチドを含有する流体小滴のアレイをデポジットし、デポジットされる実際のパターンとは異なる可能性のある、ポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット・パターンを提供するステップと、(b)前記実際のパターンのイメージを捕捉するステップと、(c)前記実際のパターンとポリヌクレオチドを含有するスポットの前記ターゲット・パターンを比較するステップと、(d)1つのアレイで1回又はより多くの比較結果が所定の許容差を超えると、前記アレイに関連したエラー表示を発生するステップと、(e)媒体にエラー表示またはエラー表示の識別子を書き込み、前記媒体と前記アレイを物理的に関連させ、前記エラー表示の識別子が前記媒体に書き込まれると、前記エラー表示に関連したメモリに前記識別子を記憶するステップとを含む方法。

4. エラー表示の識別子を担持する媒体に結合された、基板上におけるポリヌクレオチドアレイのエラーを識別する方法であって、前記識別子と前記エラー表示が記憶されている遠隔サーバに前記識別子を伝達するステップと、それに応答して、前記遠隔サーバから前記エラー表示を受信するステップと、前記アレイを生物学的試料に曝露するステップと、前記曝露されたアレイの観察結合パターンを判定するステップと、前記受信エラー表示に基づいて前記判定を修正するか、または、前記判定結果を変更するステップを含む方法。

5. 基板上にポリヌクレオチドのアレイを製作する方法であって、(a)ポリヌクレオチドをデポジットするシステムを作動させて、前記基板上にポリヌクレオチドを含有する流体小滴のアレイをデポジットし、ポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット・パターンを提供するステップと、(b)デポジットされたスポットの実際のパターンを観察するステップと、(c)デポジットされたスポットの前記実際のパターンとポリヌクレオチドを含有するスポットの前記ターゲット・パターンとを比

較するステップを含み、前記ポリヌクレオチドデポジットするシステムに、多数の小滴ディスペンサを備えた流体分配ヘッドが含まれていることと、さらに、アレイに対する1回又はより多くの比較結果が所定の許容差を超えると、エラー表示を発生するステップが含まれる方法。

6. 多数のエラー状態が発生した場合、同じ小滴ディスペンサに原因があるか否かを評価するステップと、前記評価によって、同じ小滴ディスペンサに原因があることが明らかになると、前記原因となった小滴ディスペンサの表示を含む、可視または可聴オペレータ警報を発生するステップが含まれる、上記5に記載の方法。

7. 前記原因となった小滴ディスペンサの前記表示に、その小滴ディスペンサによって分配されるようにあらかじめ選択された、ポリヌクレオチドを含有する流体における潜在的エラーの表示が含まれる、上記6に記載の方法。

8. 前記ポリヌクレオチドをデポジットするシステムに、多数の小滴ディスペンサと制御プロセッサを備えた流体分配ヘッドが含まれることと、さらに、前記制御プロセッサが、前記ディスペンサの少なくともいくつかと同じ流体が装填されるパターンをなすように、前記ディスペンサに装填することと、複数エラー標示が発生すると、前記制御プロセッサがエラー標示のパターンと前記ディスペンサの前記装填ターンとの比較を行い、前記エラー標示の原因が、1つ又はより多くの小滴ディスペンサとポリヌクレオチドを含有する流体におけるエラーのいずれにあるかを評価するステップを含む、上記5に記載の方法。

9. ポリヌクレオチドデポジションシステムに、多数の小滴ディスペンサを備えた流体分配ヘッドが含まれていることと、上記多数のディスペンサから分配される初期小滴パターンを使用して、各アレイのデポジションが実施されることになることと、さらに、多数エラー標示が発生すると、同じ小滴ディスペンサに原因がある可能性があるか否かを評価するステップと、前記評価によって、同じ小滴ディスペンサに原因がある可能性があることが明らかになると、同じ小滴ディスペンサが用いられないように、前記初期パターンを変更するステップが含まれる、上記5に記載の方法。

10. 基板上にポリヌクレオチドアレイを製作するための装置であって、(a)前記基板上にポリヌクレオチドを含有する流体小滴のアレイをデポジットし、実際のデポジションパターンとは異なる可能性のある、ポリヌクレオチドを含有するスポットのターゲット・パターンを提供するポリヌクレオチドデポジションシステムと、(b)前記スポットの実際のパターンのイメージを捕捉するイメージング・システムと、(c)前記デポジションシステムを制御して、前記アレイの小滴をデポジットし、前記イメージング・システムに前記実際のパターンを捕

捉させて、前記実際のパターンとポリヌクレオチドを含有するスポットの前記ターゲット・パターンとを比較するプロセッサを含み、前記デポジションシステムに、流体分配ヘッドを受けるヘッド・リテーナと、前記ヘッド・リテーナを前記基板に対して移動させるトランスポートを含み、前記イメージング・システムに、前記トランスポートによって移動するように装着されたセンサを含む装置。

11. 基準動作パラメータに基づくターゲット駆動パターンに従って作動すると、基板上にターゲットアレイパターンをなすようにフィーチャーの形のブローブを提供するデポジション装置を用いて、前記ターゲットアレイパターンに従って、前記基板上にバイオポリマー・ブローブのアドレス可能アレイを製作する方法であって、(a)少なくとも1つの動作パラメータを検査して、前記基板上的様々なフィーチャーに応じてそれぞれに異なる、前記ターゲットアレイパターンと実際のアレイパターンとの相違を生じさせる前記ターゲット駆動パターンを利用することになる、基準値からのエラーを求めるステップと、(b)エラーが検出されると、前記エラーに基づいて、前記ターゲット駆動パターンとは異なる修正駆動パターンを導き出し、前記修正駆動パターンを用いることによって、前記ターゲットアレイパターンと前記実際のアレイパターンとの相違が減少するようにするステップを含む方法。

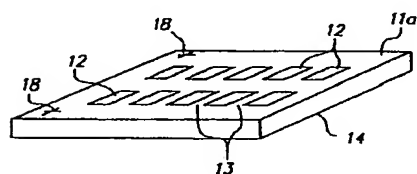
12. 前記相違が、フィーチャーまたは前記フィーチャーを製作するためにデポジットされた反応物のサイズである、上記11に記載の方法。

13. デポジション装置に、ブローブまたはブローブ\*

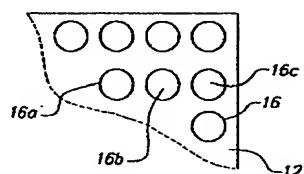
\*前駆物質を含有する流体小滴を分配する多数ノズルを備えた分配ヘッドと、前記ヘッドから小滴を分配する際、前記分配ヘッドと前記基板の一方をもう一方に対して移動させ、前記アレイが製作されるようにする移送システムを含むことと、前記駆動パターンによって、前記移送システムの動作が制御されることと、前記動作パラメータが、前記基板の動的位置決め、または、前記分配ヘッドまたはノズルの位置であり、前記基板、前記分配ヘッド、または、前記ノズル、あるいは、前記ヘッドからあらかじめ分配された小滴パターンを検分することによって検査される、上記11に記載の方法。

14. 基準動作パラメータに基づくターゲット駆動パターンに従って作動すると、基板上にターゲットアレイパターンをなすようにブローブを生じさせる、前記ターゲットアレイパターンに従って、前記基板上にバイオポリマー・ブローブのアドレス可能アレイを製作する装置であって、(a)少なくとも1つの動作パラメータを検知して、前記基板上的様々なフィーチャーに応じてそれぞれに異なる、前記ターゲットアレイパターンとデポジットされた実際のアレイパターンとの相違を生じさせる前記ターゲット駆動パターンを使用することになる、基準値からのエラーを求めるセンサと、(b)前記センサによってエラーが検出されると、前記エラーに基づいて、前記ターゲット駆動パターンとは異なる修正駆動パターンを導き出し、前記修正駆動パターンを用いることによって、前記ターゲットアレイパターンと前記実際のアレイパターンとの相違が減少するようにするプロセッサを含む装置。

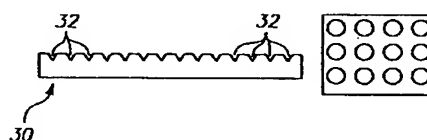
【図1】



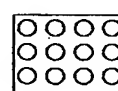
【図2】



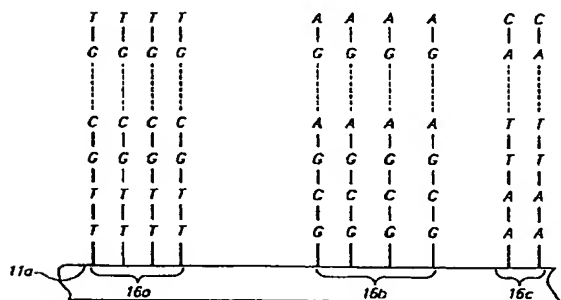
【図5】



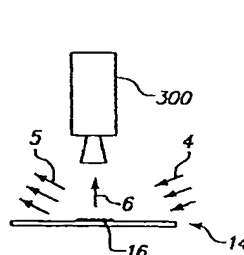
【図17】



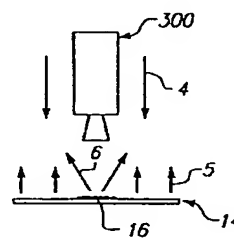
【図3】



【図6】

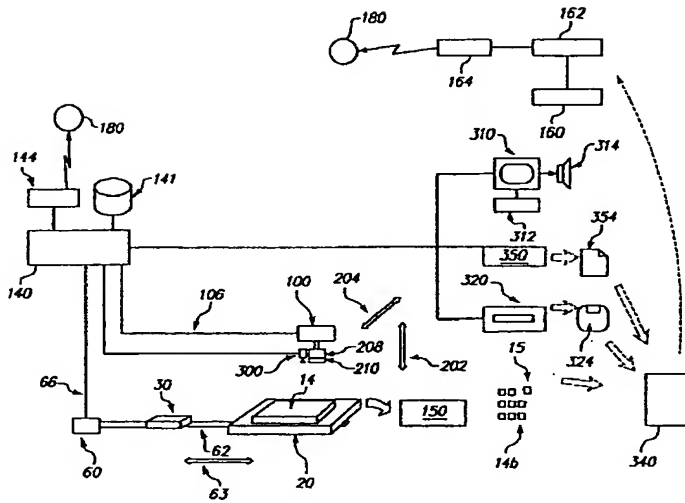


【図7】

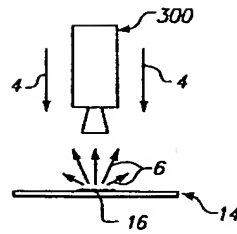




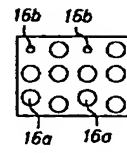
【図4】



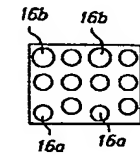
【図8】



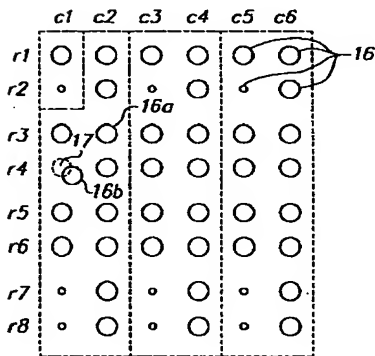
【図18】



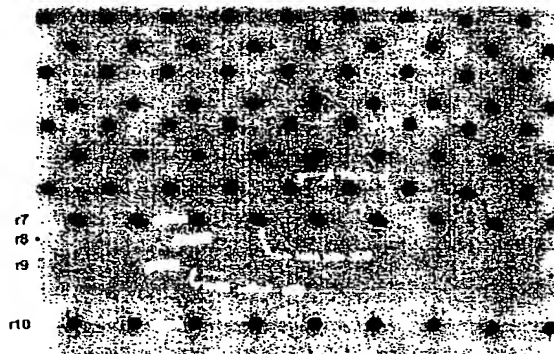
【図19】



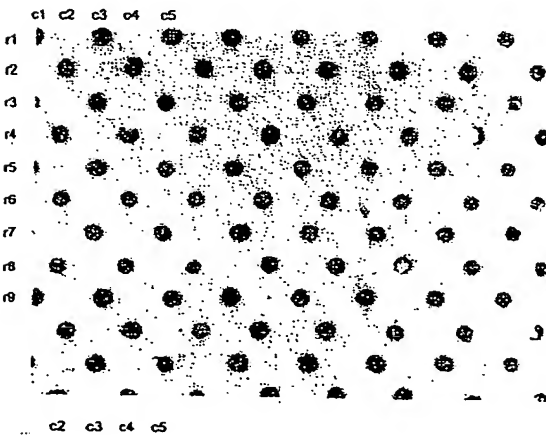
【図9】



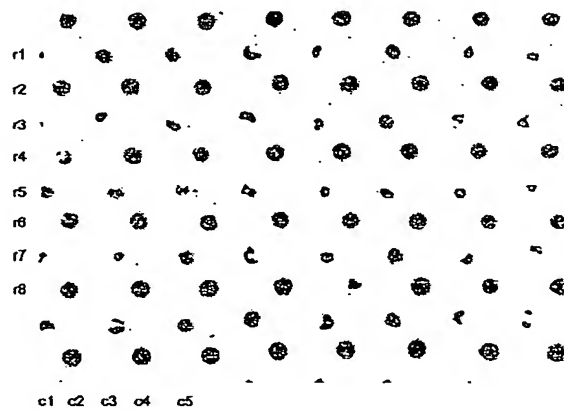
【図10】



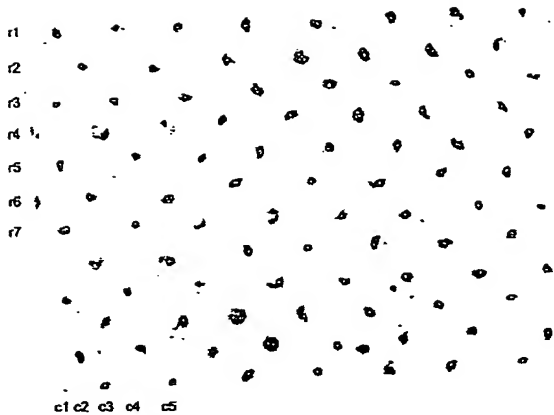
【図11】



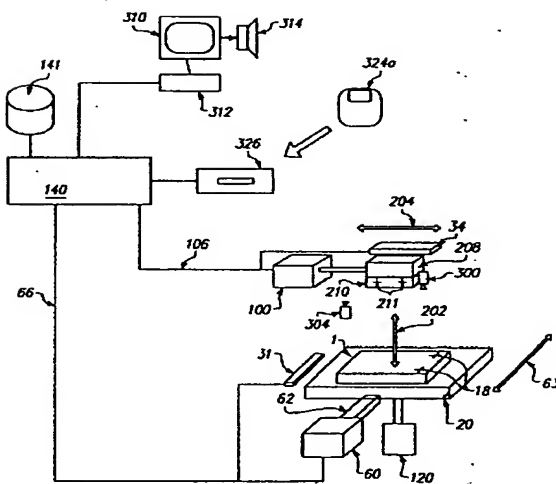
【図12】



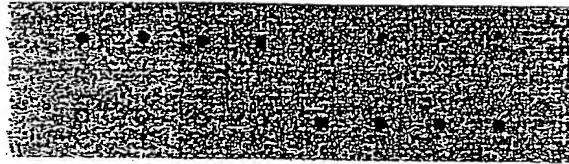
【図13】



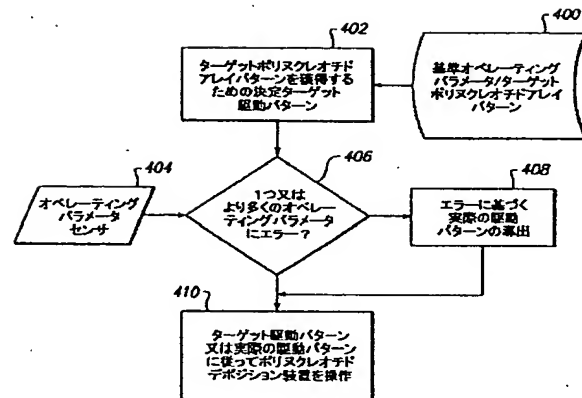
【図15】



【図14】



【図16】



BEST AVAILABLE COPY

フロントページの続き

 (51)Int.Cl.<sup>7</sup>

G 0 1 N 33/566

識別記号

F I

C 1 2 N 15/00

テーマコード (参考)

A

(71)出願人 399117121

 395 Page Mill Road P  
alo Alto, California  
U. S. A.

(72)発明者 マイケル・ビー・カレン

 アメリカ合衆国カリフォルニア州94303,  
パロアルト, クララ・ドライブ・756

(72)発明者 カイル・ジェイ・シュレイファー

 アメリカ合衆国カリフォルニア州94086,  
サニーベイル, アパートメント・7, アカ  
ランス・ドライブ・187

(72)発明者 ハーバート・エフ・キャテル

 アメリカ合衆国カリフォルニア州94040,  
マウンテン・ビュー, トルマン・アベニュー・3386

(72)発明者 リチャード・ビー・テラ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94087,  
サニーベイル, チロキン・コート・583

NEST AVAILABLE COPY